



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA.

**PROGRAMA DE FORMACIÓN PARA PERSONAL
SANITARIO DE SÍNDROME GENITOURINARIO DE
LA MENOPAUSIA.**

Sonia Sánchez Méndez

**Tesis doctoral dirigida por Dra. Laura Baquedano Mainar y
Profesor Dr. Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara.**

Granada, junio 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Sonia Sánchez Méndez
ISBN: 978-84-1117-368-1
URI: <http://hdl.handle.net/10481/75455>

RESUMEN DE LA TESIS.

El síndrome genitourinario de la menopausia es un conjunto de signos y síntomas vaginales, vulvares, urinarios y sexuales que se produce por la disminución de estrógenos y andrógenos al llegar al climaterio. Es un proceso crónico que sin tratamiento empeora con el tiempo. Los principales síntomas son la sequedad vaginal y la dispareunia. En nuestro país afecta alrededor del 90 % de las mujeres que acuden a las consultas de Ginecología. Sólo una cuarta parte de las mujeres españolas que tienen síntomas reciben tratamiento.

El objetivo de este trabajo es detectar las necesidades de las pacientes con SGM y desarrollar una guía de práctica clínica que reúna recomendaciones de salud para el SGM basada en las necesidades detectadas.

Para ello se desarrollaron diferentes proyectos: revisión sistemática de los tratamientos del SGM: estrógenos locales, prasterona, ospemifeno y laser CO2 fraccionado/erbio, revisión sistemática de los tratamientos de la dispareunia vulvar, estudio epidemiológico sobre qué saben las mujeres españolas sobre el SGM, estudio sobre el impacto de la pandemia de Covid19 en el manejo de estas mujeres y estudio epidemiológico descriptivo sobre el impacto de la menopausia en la sexualidad de las mujeres que tienen sexo con mujeres.

Los tratamientos farmacológicos del SGM (estrógenos locales, prasterona y ospemifeno) obtuvieron una recomendación “fuerte a favor”. Los tratamientos con laser CO2 fraccionado y erbio obtuvieron una recomendación “a favor condicionada”. La terapia secuencial empoderada posiciona a la mujer en el centro de la decisión terapéutica y permite una elección de tratamiento basada en sus necesidades. Los conocimientos de las mujeres españolas sobre SGM son bajos y la adherencia a los tratamientos bajó durante el confinamiento por Covid19 por disminución de la actividad sexual y contagio del virus. Ospemifeno muestra una mejor evidencia científica en el manejo de la dispareunia por atrofia vulvar. Las mujeres que tienen sexo con mujeres tienen una satisfacción sexual alta y un impacto del SGM en los síntomas urogenitales y sexuales leve.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

2. HIPÓTESIS

3. OBJETIVOS

4. RESULTADOS

4.1. Guía clínica del Síndrome Genitourinario de la Menopausia.

4.1.1. Introducción

4.1.2. Metodología

4.1.3. Diagnóstico

4.1.4. Tratamiento

4.1.5.1. Estilo de vida

4.1.5.2. Lubricantes e hidratantes.

4.1.5.3. Probióticos

4.1.5.4. Estrógenos locales

4.1.5.5. Prasterona

4.1.5.6. Ospemifeno

4.1.5.7. Ginecología Regenerativa

4.2. Terapia secuencial empoderada del SGM

4.3. Tratamiento del SGM en mujeres con cáncer de mama.

4.4. Impacto de la pandemia por Covid19 en el tratamiento del SGM

4.5. La vulva y su relación con el SGM

4.5.1. Introducción

4.5.2. Diagnóstico

4.5.3. Revisión sistemática sobre el tratamiento del dolor vulvar asociado a atrofia.

4.5.4. Resultados de la revisión sistemática

4.5.5. Propuesta de tratamiento

4.6. Proyecto Scarlet. Sexualidad y orientación sexual.

5. DISCUSIÓN

6. PROPUESTAS DE MEJORA

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

8. ANEXOS

1.INTRODUCCIÓN

El derecho a la salud es un derecho fundamental del ser humano. Según el artículo 25 de la Declaración Universal de Derechos Humanos de Naciones Unidas, toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que le asegure, así como a su familia, la salud y el bienestar, y en especial la alimentación, el vestido, la vivienda, la asistencia médica y los servicios sociales necesarios(1) La Organización Mundial de la Salud define la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades (2). Por otro lado, define a salud sexual como un estado de bienestar físico, mental y social en relación con la sexualidad, la cual no es la ausencia de enfermedad, disfunción o incapacidad. La salud sexual requiere un enfoque positivo y respetuoso de la sexualidad y de las relaciones sexuales, así como la posibilidad de tener experiencias sexuales placenteras y seguras, libres de toda coacción, discriminación y violencia. Para que la salud sexual se logre y se mantenga, los derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados, protegidos y ejercidos a plenitud (3)

Como profesionales de la salud sabemos que existen situaciones y condiciones a las que no se les presta la misma atención que a otras, quedando relegadas y asistidas parcialmente o sin recibir la asistencia adecuada. Esto no ocurre de manera deliberada, porque estaríamos incumpliendo un Derecho Fundamental del ser humano. Son un conjunto de hechos y situaciones las que acaban generando que una condición de salud no reciba la atención sanitaria que merece. Una de estas situaciones es el impacto del climaterio en la salud de la mujer en general, y a su salud sexual en particular. La falta de formación en Endocrinología del climaterio y en Sexualidad por parte de los profesionales de la salud, la consideración del climaterio como una etapa fisiológica y el desconocimiento del impacto en la calidad de vida que puede alcanzar, están detrás de esta atención incorrecta o incompleta. Obviamente la falta de tiempo por visita y la presión asistencial, no ayudan.

Pero empecemos por el principio y veamos de qué estamos hablando: La menopausia es la última menstruación de una mujer. La diagnosticamos de manera retrospectiva, cuando han sucedido 12 meses de amenorrea (4). El proceso de cambio o de transición desde los primeros signos y síntomas lo conocemos como perimenopausia. La aparición de esta

menopausia ocurre entre los 45 y los 55 años(5), situándose en Europa entre los 50.1 y los 52.8 años(6). En España se sitúa en los 51,7 años(7). El conjunto de síntomas y signos que aparecen durante la transición de la perimenopausia a la postmenopausia es el climaterio. Estos síntomas son causados por la disminución de los niveles de estrógenos y progesterona(8). El impacto del climaterio sobre la salud de la mujer dependerá de condiciones geográficas y socioculturales (9).

Además, producto del envejecimiento y desde alrededor de los 35 años, se produce una disminución de los niveles de andrógenos, por disminución de los niveles de dehidroepiandrosterona en el córtex suprarrenal(10)

Esta disminución de los niveles estrogénicos sobre todo, pero también de progesterona y andrógenos, es la responsable de los síntomas característicos del climaterio(8). Es muy importante destacar la presencia de receptores α y β de estrógenos, en prácticamente todos los órganos del cuerpo humano femenino. Desde el núcleo arcuato del hipotálamo, hasta en el córtex cerebral(11), pasando por la hipófisis, siguiendo por vasos arteriales y venosos, el hígado, el hueso, la piel, la grasa y el músculo estriado y liso, el aparato digestivo y el aparato urogenital. La presencia de receptores alfa y beta en todos estos órganos y tejidos, y receptores androgénicos, convierte a estos tejidos y órganos en dianas de acción hormonal(12). La disminución de los niveles hormonales, justifican la aparición de síntomas característicos como: sofocos, sudoración, cambios en la temperatura corporal, alteraciones cognitivas, insomnio, irritabilidad, pérdida de la capacidad de concentración, ansiedad, sequedad de mucosas, sequedad de piel, disminución de la libido y del interés sexual, dispareunia, infecciones de orina, vaginitis, prurito genital, incontinencia urinaria y posibilidad de aparición o empeoramiento del prolapso, así como un mayor riesgo de fractura osteoporótica(8,13) Este conjunto de síntomas conocidos como climaterio impactan de diferente manera a la calidad de vida de las mujeres y las expone a una situación, en diferentes grados de intensidad, de pérdida de calidad de vida(14), y, por lo tanto, de salud(15).

En España según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), hay más de 22 millones de mujeres. De ellas, más de 8 millones tienen 50 años o más (16).

Veamos qué sabemos de ellas acerca del impacto de la menopausia en su vida: Según una encuesta realizada por Sigmados y la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) en España el 80-85 % de las mujeres presentan síntomas en relación al climaterio, pero sólo el 15 % reciben algún tipo de tratamiento. En un estudio realizado en 5 países europeos: Francia, Alemania, Italia, Reino Unido y España, de 3890 mujeres peri y postmenopáusicas el 67 % experimentaba síntomas y el 54 % buscó atención médica o algún tratamiento relacionado con sus síntomas. En España el 31 % de las pacientes que consultaron por estos síntomas a su médico salieron de la consulta sin tratamiento (17). Esta situación no se limita a nuestro país o a Europa, se trata de algo establecido a nivel global. La propia Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) refiere que a pesar de que existen tratamientos eficaces, las pacientes no se tratan. Y esto lo recoge en uno de sus posicionamientos sobre el tratamiento de los síntomas del climaterio publicado en 2020(18) La menopausia o mejor dicho el climaterio, sufre una invisibilización a todos los niveles: a nivel sanitario porque no consultan o porque cuando lo hacen no se le da la importancia adecuada. Pero, también ocurre a nivel social, cultural o laboral(19). En los medios de comunicación es un tabú, no se habla de ello. Si lo comparamos con otra etapa de la vida ginecológica de la mujer como es la etapa fértil y el embarazo podemos ver que se dedican muchos esfuerzos a todos los niveles: social, sanitario, cultural, político. La menopausia a nivel social y dentro de la cultura general está vista como algo negativo, como el final de la vida de la mujer. Sabemos que el conocimiento de este proceso fisiológico entre las mujeres es muy pequeño y lleno de falsas creencias y tabúes (20). Pero además entre los profesionales de la salud, fuera y dentro de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, esta situación, tal y como muestran los estudios presentados previamente, no es muy diferente. Hay algo que está claro: no todas las mujeres serán madres, no todas tendrán cáncer, ni tampoco todas tendrán problemas de fertilidad; sin embargo, todas, absolutamente todas, pasarán por la menopausia y por lo tanto es necesario que esta situación cambie.

Dentro de todos los síntomas que pueden aparecer en el climaterio, es importante destacar el síndrome genitourinario de la menopausia (SGM). Hasta ahora sabemos que en España

hasta el 89 % de las mujeres que vemos en las consultas presentan sequedad vaginal o dispareunia(21). Estos dos síntomas son los más frecuentes dentro del SGM.

El síndrome genitourinario de la menopausia se describió en 2014 por Portman, en el contexto de la Sociedad Norteamericana de Menopausia para acoger el conjunto de síntomas vaginales, vulvares, urológicos y sexológicos que ocurren a partir del climaterio, en respuesta a la disminución hormonal (estrógeno, progesterona y andrógenos)(22). Se trata de un proceso fisiológico, pero cuando produce síntomas, produce una afectación que alcanza una esfera biopsicosocial. Se afecta la salud de estas mujeres a nivel físico y psicológico porque cambia cómo se relacionan con sus parejas y con su entorno, afecta negativamente a su autoestima y les produce cambios en su sexualidad, como la satisfacción o la actitud ante el sexo (23–26). De manera que su abordaje debería ser considerado desde este prisma global.

Una definición importante es la de salud vaginal. Se define como “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” (27). 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 y permite, por lo tanto, alcanzar la esfera biopsicosocial de la que hablaba antes.

El SGM se define como el conjunto de 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)(22).

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 artritis (28). En la tabla 1 podemos observar los principales cambios anatómicos que nos

encontramos en la exploración física de estas mujeres y los signos y síntomas que engloban al SGM.

Tabla 1. Cambios físicos y anatómicos y repercusión en la clínica del SGM. Modificado de Portman (22)

Cambios anatómicos	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 Pérdida de rugosidades Acortamiento y falta de distensibilidad	Dispareunia
Reducción de la producción de secreción y trasudado	Sequedad. Dispareunia. Disminución del deseo sexual.
Aumento del pH vaginal. 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 epitelial uretral y trigono	Disuria, polaquiuria, nicturia, urgencia miccional, mayor frecuencia de ITU
Músculos suelo pélvico, fascia endopélvica	Mayor tendencia a prolapso de órganos pélvicos. Incontinencia de esfuerzo.

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.

El estudio de la cohorte española del estudio REVIVE incluyó la mayor cohorte estudiada de mujeres postmenopáusicas en España en relación con el SGM: 768 mujeres. Los síntomas más frecuentemente referidos por las mujeres encuestadas 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 síntomas (26) En el SGM convergen, dos situaciones especiales: por un lado, el desconocimiento de muchos profesionales tanto para hacer un diagnóstico correcto, como para hacer un abordaje adecuado. Por otro lado, falta de conocimiento por parte de las mujeres sobre qué les ocurre, a quién le pueden consultar, y la solución que puede tener. De manera que ellas no consultan y nosotros tampoco preguntamos(26) produciéndose lo que conocemos como la doble coalición del silencio (29).

En otros estudios epidemiológicos a nivel global sobre el SGM la prevalencia se sitúa entre el 38% (30) y el 66% (25) de las mujeres postmenopáusicas. En España existen más estudios que la cohorte española del estudio REVIVE. Y la prevalencia oscila entre el 52,4% según datos del International Health's Study (28), el 70% en el estudio GENISSE (31) y hasta el 90% en la cohorte española de la Encuesta Epidemiológica Vulvovaginal Europea (EVES) (21). La prevalencia del SGM no está clara, porque no todos los casos se diagnostican correctamente y porque hay estudios realizados por encuesta online como el estudio REVIVE y otros, como el estudio EVES, en consulta, recogiendo datos de la historia clínica y de la exploración física además de las encuestas a las pacientes.

Anteriormente y todavía hoy se habla de atrofia vulvovaginal (AVV). Este término se recomienda no utilizarlo, está considerado simplista, con una importante carga emocional negativa e insuficiente para abordar toda la esfera de aspectos de la salud que se ven afectados como ya hemos visto (22). Además, engloba en un mismo término vulva y vagina, órganos del aparato genital femenino muy diferentes y que con el cambio hormonal que supone la menopausia, presentan síntomas distintos. El aparato genital y el tercio final del tracto urinario (vejiga y uretra) tienen el mismo origen embriológico y presentan la concentración de receptores estrogénicos y androgénicos más importante de la anatomía de la mujer. Y estos receptores no se encuentran sólo en las mucosas vaginal, uretral o vesical, si no también en el aparato eréctil y en la estructura músculo-tendinosa que los envuelven(32). Los estrógenos actúan sobre receptores específicos en la vagina, la vulva, la uretra y el trígono de la vejiga, zonas con un alto contenido en estos receptores (33). 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 (34).

La acción de los estrógenos tiene lugar en las distintas capas de la vagina(35–37): 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 y 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 sinteticen ácido láctico a partir de glucosa. De este modo, se crea un entorno vaginal ácido (pH 3,5-5,5) que dificulta el crecimiento de microorganismos oportunistas (38)

Los andrógenos también intervienen en la salud genital. Por una parte, se ha demostrado la existencia de receptores de andrógenos (RA) en todas las capas de la vagina. Además, como decíamos al inicio, 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 años (37).

Los datos disponibles sugieren que los andrógenos como la testosterona pueden tener un efecto directo sobre el tejido vaginal (36). Su administración local provoca diversos cambios en la vagina (37)(39): 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 y aumento de la síntesis de neurotransmisores.

En relación a la esfera urinaria, los principales síntomas urinarios del SGM son la urgencia miccional, la disuria y las infecciones de tracto urinario inferior (22). La depleción de estrógenos y la edad tienen 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 avanzada. Dentro del término de disfunción de suelo pélvico (DSP) en la menopausia, incluimos:

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

En el desarrollo de la DSP intervienen tanto la depleción estrogénica como el envejecimiento de los tejidos del suelo pélvico. 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 músculo 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 menopausia (32).

En cuanto a la esfera sexual del SGM: La sexualidad es una parte integral de la vida humana. Tiene que ver con el placer y la intimidad, no sólo con la reproducción. Está influida por cambios biofisiológicos y factores socioculturales y, en la edad madura, la vida sexual está condicionada por las experiencias sexuales previas. 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 avanzadas (40).

La respuesta sexual cambia con la edad, como todas las 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 (41)

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(42).

El abordaje de la sexualidad 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 interpersonal (43).

Una adecuada información y actitud proactiva por parte de los profesionales están asociados a una mejoría en la salud sexual de las mujeres en la menopausia(44).

En relación al SGM es cierto que sabemos, como hemos visto, mucho. Pero existen todavía vacíos de conocimiento o puntos ciegos que podrían estar detrás de las pocas mujeres tratadas. En los últimos 10 años han aparecido tratamientos farmacológicos y no farmacológicos nuevos, abriendo un abanico de posibilidades para la mejora de los síntomas y complementando las opciones farmacológicas existentes. Sin embargo, estas opciones no están al alcance de todas las mujeres, ni tampoco todos los y las ginecólogos/as están capacitados para su uso. Además, debido al uso durante tantos años del término atrofia vulvovaginal, vulva y vagina se han convertido en un todo, como si se tratase de un mismo órgano.

Por otro lado, hay un grupo de mujeres al que hasta el momento no les hemos prestado atención. Se trata de las mujeres no heteronormativas, concretamente las mujeres lesbianas o bisexuales, conocidas en el ámbito de la sexología como mujeres que tienen sexo con mujeres. De estas mujeres desconocemos qué efecto les produce el climaterio, no sólo a nivel físico, que se presume igual que el resto de mujeres heteronormativas, sino a la esfera psicológica y a la esfera sexual. No existen estudios en este sentido y cuando les atendemos en la consulta aplicamos lo que sabemos hasta ahora, sin saber si es adecuado o no.

Otro grupo de mujeres que representa un desafío en el manejo del SGM son las mujeres diagnosticadas o con antecedente de cáncer de mama. El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer. Muchas pacientes reciben quimioterapia y hormonoterapia (en caso

de tumores hormonodependientes)(45). 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 pacientes que los usan (46). Además, hormonodependiente o no, el cáncer de mama representa una contraindicación para la mayoría de los tratamientos farmacológicos indicados para el SGM. De manera que se suman tres factores que hacen que el SGM sea más difícil de tratar: por un lado, el efecto fisiológico o no de la transición a la menopausia, por otro lado, los efectos de los fármacos utilizados habitualmente y para completar, la contraindicación para los tratamientos de primera línea(47).

Durante los últimos dos años el mundo ha sufrido una pandemia que no se puede comparar con ninguna situación vivida previamente. La pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 ha trastocado todos los ámbitos de la vida del ser humano. Desde el ámbito de la salud hasta el económico, pasando por el resto de aspectos de nuestras vidas. Durante el estado de alarma declarado en entre marzo y mayo de 2020 se produjo un confinamiento y un cierre de todas las actividades no consideradas de primera necesidad. Entre los numerosos servicios que se cerraron se encontraban las consultas de Ginecología. Miles de visitas se suspendieron y mujeres que recibían seguimiento médico, lo perdieron y otras cuantas no pudieron consultar. Un aspecto que desconocemos a día de hoy, dos años después, es el impacto que la pandemia haya podido tener sobre el manejo del SGM.

Así el SGM representa un ejemplo de proceso fisiológico que afecta a prácticamente todas las mujeres de nuestro medio cuando se alcanza la menopausia, es crónico, sin tratamiento empeora con el tiempo y el impacto alcanza una magnitud biopsicosocial. Tiene tratamiento, sin embargo, pocas mujeres tienen acceso(48). Este hecho es la motivación que ha dado lugar a este trabajo. Además sabemos que la presencia de síntomas durante el climaterio son factores de riesgo para desarrollar otras patologías. Por ejemplo, sabemos que la presencia de sofocos se relaciona con el desarrollo de osteoporosis (49) y con enfermedad cardiovascular (50). Pero no es exclusivo del síndrome vasomotor. Recientemente se ha demostrado una relación entre el riesgo cardiovascular y los síntomas de atrofia urogenital(51).

Por lo tanto, y para finalizar esta introducción, debemos tener claro que es importante detectar y tratar a las mujeres sintomáticas. De ello dependerá una mejora clara de sus síntomas y, por lo tanto, de su calidad de vida. Además, permitirá detectar mujeres en riesgo de enfermedad cardiovascular, hecho muy importante porque es la principal causa de morbimortalidad de la mujer en nuestro país.

2.HIPÓTESIS

El desarrollo y la difusión de material formativo: guías clínicas, algoritmos terapéuticos, material de formación a pacientes, a personal sanitario y a otros agentes sociales, mejora los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia de las mujeres tras la menopausia.

3.OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Detectar las necesidades de las pacientes menopáusicas con SGM
- Desarrollar una guía de práctica clínica que reúna recomendaciones de salud para el SGM basada en las necesidades detectadas.

Objetivos secundarios:

1. Crear un plan de diagnóstico y tratamiento del SGM.
2. Establecer algoritmos y recomendaciones para situaciones especiales:
 - afectación vulvar
 - paciente con cáncer de mama.
 - impacto de la pandemia Covid19 en mujeres con SGM.
 - mujeres que tienen sexo con mujeres (MSM) e impacto del SGM en su calidad de vida.

4.RESULTADOS

Para alcanzar los objetivos planteados se comenzó con una amplia revisión de la bibliografía publicada acerca del SGM y se elaboraron los siguientes proyectos de investigación:

- Establecer la calidad de la evidencia de las intervenciones terapéuticas actualmente en uso para el SGM y creación de un plan de diagnóstico y tratamiento. Para ello se realizó una

revisión sistemática y se utilizó una metodología específica: GRADE GDTpro. Los resultados se publicaron en el documento llamado Menoguía de SGM(52).

- Búsqueda de una estrategia para mejorar la adherencia a los tratamientos como medida más eficiente para mejorar la calidad de vida de las pacientes con SGM: Terapia secuencial empoderada del SGM. Los resultados están incorporados en la Menoguía de SGM.

- Plan de actuación en mujeres con cáncer de mama y síntomas de SGM, también incluidos en la Menoguía.

- Impacto de la pandemia Covid19 en el manejo del SGM. Estudio sobre el conocimiento de las mujeres menopáusicas sobre el SGM e impacto de la pandemia Covid19. Estudio COMEM-SGM(53).

- Revisión sistemática de los tratamientos para el SGM en la vulva y posicionamiento terapéutico(54,55).

- Estudio epidemiológico sobre la afectación del climaterio a la sexualidad de las mujeres que tienen sexo con mujeres. Proyecto Scarlet.

4.1. Guía clínica del Síndrome Genitourinario de la Menopausia.

4.1.1. 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) (22)

El objetivo de este proyecto es de crear una una guía clínica para el correcto diagnóstico y tratamiento del SGM. Para trabajar con la mejor evidencia científica posible se decidió utilizar la herramienta GRADE PRO GDT por ser alternativa transparente y robusta para establecer recomendaciones y fuerzas de recomendación.

4.1.2. Metodología

Para realizar la guía se siguió un protocolo de revisión bibliográfica y aplicación de metodología GRADE. Inicialmente se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed®/MEDLINE (NCBI), Embase® (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online). Se registró en Prospero con número de registro: CRD42021214850. El objetivo de la revisión

fue la síntesis y actualización de la evidencia científica sobre el SGM. 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 se 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)(56). 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 2).

Tabla 2. Clasificación de la calidad de la evidencia.

Calidad de la evidencia	Definición
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

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).

Tabla 3: Factores que modifican la calidad de la evidencia (57–59)

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

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 (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 variarán 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 4. Implicaciones de la fuerza de las recomendaciones desde diferentes perspectivas (pacientes, clínicos y gestores)

	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Para pacientes	<p>La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y sólo una pequeña proporción no lo estaría.</p> <p>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.</p>	<p>La mayoría de las personas en esta situación estarían de acuerdo con la acción sugerida, pero muchos no lo estarían.</p> <p>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.</p>
Para profesionales sanitarios	<p>La mayoría de las personas debería recibir la intervención recomendada.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

<p>Para decisores/gestores</p>	<p>La recomendación puede ser adaptada a la política sanitaria en la mayoría de las situaciones.</p> <p>La adherencia a esta recomendación incluida en la guía, puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.</p>	<p>El desarrollo de políticas sanitarias requerirá considerables debates y la participación de los diversos grupos de interés.</p> <p>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.</p>
---------------------------------------	---	--

4.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico del SGM es clínico y se basa en la anamnesis y la exploración física. Pueden realizarse algunas pruebas complementarias, pero no son necesarias, podrían servir de orientación o para realizar diagnóstico diferencial o en caso de investigación científica.

En la tabla 5 se muestran los pasos a seguir para realizar un correcto diagnóstico.

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 síntomas por lo que la actitud proactiva del profesional será fundamental para no retrasar el diagnóstico(60). Esto mismo también deben plantearse ante otras situaciones de hipoestrogenemia como el posparto, la hiperprolactinemia o el uso de anticonceptivos hormonales.

Tabla 5. Diagnóstico.

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 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

En la exploración física se puede observar:

- 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.

Otras herramientas que pueden ser útiles en el diagnóstico es el índice de salud vaginal de Bachmann (61). Citología, estudio microbiológico o biopsia vulvar o vaginal, se pueden utilizar para realizar diagnóstico diferencial o para investigación, como ya apuntábamos previamente.

4.1.4. Tratamiento

4.1.5.1. Estilo de vida

Un estilo de vida saludable es indispensable para mejorar la salud en general y también genitourinaria. Se recomiendan las siguientes medidas (60)(62):

- 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 masturban presentan menos síntomas de SGM. La actividad sexual continuada ayuda a conservar el epitelio, presumiblemente al aumentar el flujo sanguíneo y la elasticidad tisular (63).

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 (64).

4.1.5.2. 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 acción (65). Se recomiendan en las mujeres con síntomas leves (aunque no hay evidencia científica al respecto de esta afirmación) y en aquellas mujeres que rechazan o no pueden

utilizar tratamientos hormonales, como las diagnosticadas de cánceres hormonodependientes.

Lubricantes

Imitan las secreciones vaginales naturales, es decir el flujo vaginal y el resultado de la excitación (lubricación). Se deben utilizar si hay molestias por sequedad vaginal sobre todo en el momento de las relaciones sexuales, aunque no se debe limitar su uso a ese momento ya que hay mujeres que requieren su uso para evitar la sensación de sequedad. Se aplican en vulva y vagina, así como en el pene, dedos o juguetes sexuales antes de mantener relaciones sexuales. Son eficaces pero el efecto es corto en el tiempo. 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 sexual. El pH ha de ser entre 3,8 y 4,5, similar al pH vaginal. 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/kg. A mayor osmolaridad, mayor riesgo de irritación de mucosa y daño tisular. 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) (65–67)

Hidratantes

Se absorben y se adhieren al revestimiento vaginal, simulando las secreciones naturales. Disminuyen el pH vaginal, manteniendo la humedad y la acidez de la vagina. Su indicación es el alivio de la sequedad vaginal no sólo durante la actividad sexual, sino durante cualquier momento del día. Su aplicación recomendable es 1 aplicación cada 48- 72 h, pudiéndose utilizar cada día si se consigue una mejoría de los síntomas. El efecto dura hasta 3 días, dependiendo del producto. 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 local (68). 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 estadística (69). 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.

4.1.5.3. Probióticos

La microbiota vaginal es el conjunto de microorganismos que habitan en condiciones fisiológicas en la vagina. Es un sistema complejo, dinámico y hormonodependiente. 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 infancia (70). 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 (27).

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. Sin embargo, no existe evidencia suficiente como para recomendarlos como tratamiento único del SGM. Existe evidencia de mejoría clínica urinaria infecciosa recurrente en las mujeres menopaúsicas con SGM al utilizar probióticos en asociación a pautas antibióticas establecidas con o sin tratamiento estrogénico local(71,72).

4.1.5.4. Estrógenos locales

La terapia con estrógenos se considera un 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 lubricantes (27).

Su mecanismo de acción es:

- 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.
- Protegen el epitelio uretral y **mejoran síntomas urinarios** como la urgencia, la nocturia, la incontinencia de urgencia y las infecciones urinarias. (73,74)

En ocasiones la terapia local estrogénica no es suficiente para mejorar los síntomas de SGM y es necesario iniciar terapia hormonal de la menopausia (THM) sistémica. Su uso habitualmente se reserva para mujeres con síndrome climatérico y/o vasomotor que afecte a su calidad de vida. Ambas terapias estrogénicas se pueden combinar si el SGM es severo y no responde a terapia local o si la THM no es suficiente para aliviar los síntomas urogenitales (27).

La posología del estrógeno depende del tipo de formulación y preparado que se use. Normalmente se aconseja utilizar el TEL con una aplicación diaria durante 2 semanas y después individualizar según preparado y paciente. En la tabla 6 se muestran los diferentes productos autorizados en nuestro país.

Tabla 6. Tratamiento estrogénico local. Productos comercializados en España en 2022.

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

La elección del preparado se debe realizar según las preferencias personales y estilo de vida de la paciente.

En relación a la eficacia, se observa 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 (23), 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%).

Según varias revisiones sistemáticas, los estrógenos locales son un tratamiento eficaz y seguro del SGM de moderado a severo.(74),(75)(76).

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 placebo(77).

En relación a la seguridad, el TEL a dosis bajas es más seguro a largo plazo que la THM. 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 prolongado (76). Las concentraciones séricas de estrógenos permanecen dentro del rango posmenopáusico (78,79). 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(78,80).

Sin embargo, existe una limitación no despreciable a la hora de prescribir estos tratamientos: la ficha técnica del producto. Se incorporan las mismas alertas que para la THM en relación a riesgo cardiovascular y desarrollo de cáncer hormonodependiente. Estas afirmaciones no están basadas en ensayos clínicos que lo hayan demostrado. Además, otra dificultad es que ningún tratamiento de este grupo está financiado por la seguridad social, excepto un estriol al 0,005 % que está sujeto a una financiación si existe el diagnóstico de un proceso autoinmune.

Las verdaderas contraindicaciones para el uso de TEL son el antecedente, presencia o sospecha de cáncer de mama y/o diagnóstico o sospecha de tumores malignos hormono dependientes como el cáncer de endometrio(81).

Al aplicar la herramienta GRADE Pro GDT, la recomendación de uso de estrógenos es “fuerte a favor” con una calidad de la evidencia alta.

En el Anexo 1 se pueden encontrar la respuesta a la pregunta PICO: *¿Deberían usarse los estrógenos locales vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el SGM?* Con las tablas que resultaron tras la revisión y la conclusión tras la aplicación de la herramienta GRADE Pro GDT, así como los estudios utilizados y sus referencias bibliográficas.

4.1.5.5. Prasterona

La prasterona vaginal es química y biológicamente idéntica a la dehidroepiandrosterona (DHEA) humana endógena. Está indicada para el tratamiento del SGM en mujeres postmenopáusicas con síntomas de moderados a intensos. Al igual que el TEL, prasterona es un tratamiento de elección 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(82).

La DHEA es precursora hormonal de testosterona y de estradiol y disminuye con la edad, con una pérdida promedio del 60% en la menopausia (83,84). Los andrógenos desempeñan

un papel importante en el SGM(85–87). Y también 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 conoce la presencia de receptores androgénicos además de receptores estrogénicos en el tracto urogenital inferior(10).

En modelos animales, la DHEA ha mostrado actividad estrogénica y androgénica en las tres capas de la vagina (88). 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.

Labrie, que desarrolló el fármaco, describió su mecanismo de acción como intracrinología. Este término hace referencia a que la prasterona sólo puede generar un efecto local sin que se espere una respuesta sistémica (87), realiza su acción en aquellos tejidos dónde existan los mecanismos enzimáticos adecuados: la acción alcohol deshidrogenasa, que convertirá la DHEA en testosterona, y la acción aromatasas, 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 aromatasas citoplasmáticas. De este modo, tras la administración local, los efectos de prasterona serán estrictamente locales (83,84,87).

La eficacia de prasterona se ha demostrado mediante 4 estudios fase III de desarrollo (dos estudios de registro y dos confirmatorios)(82) (recogidos en el Anexo 2). Los estudios de registro son ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El objetivo primario de estos estudios 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 era compuesta, con los siguientes componentes (89):

- 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 (86,90). El efecto de prasterona es rápido, la mejoría fue evidente a las 2 semanas de tratamiento y se mantuvo durante la duración del estudio, 12 semanas.

Es importante destacar de prasterona el efecto sobre la función sexual. 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)(91,92). 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 FSFI (93).

En relación a la 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 postmenopausia(94).

La seguridad endometrial de la prasterona local ha sido estudiada durante el primer año de tratamiento (95). En los estudios de seguridad no se han observado cambios en el grosor endometrial medido por ecografía ni en biopsias endometriales (96). El único efecto adverso observado en comparación con placebo ha sido el aumento de la secreción vaginal (82).

En la ficha técnica europea de prasterona aparece una alerta de seguridad igual que para TEL (82). Sin embargo, en los estudios clínicos no se han observado efectos adversos

cardiovasculares ni oncológicos (97). Tampoco recibe ningún tipo de financiación por parte del Sistema Nacional de Salud (98).

Las contraindicaciones para el uso de prasterona son las misma que para la TEL (82).

Al aplicar la herramienta GRADE Pro GDT, la recomendación de uso de prasterona es “fuerte a favor” con una calidad de la evidencia alta.

En el Anexo 2 se pueden encontrar la respuesta a la pregunta PICO: *¿Deberían usarse prasterona vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el SGM?* Con las tablas que resultaron tras la revisión y la conclusión tras la aplicación de la herramienta GRADE Pro GDT, así como los estudios utilizados y sus referencias bibliográficas.

4.1.5.6. Ospemifeno

Se trata de un fármaco no estrogénico y de administración oral aprobado para el tratamiento de SGM. No se trata de un tratamiento de primera línea porque su indicación está condicionada: el tratamiento del SGM de moderado a grave en mujeres postmenopáusicas que no sean tributarias al uso de estrógenos: rechazo de la paciente, dificultad en la administración local o contraindicaciones médicas para su uso (99)

El mecanismo de acción se basa en que se trata de un modulador selectivo del receptor estrogénico (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.

La administración es oral y la posología es 1 comprimido al día de 60 mg.

En relación a la eficacia, en los estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y comparados con placebo, ospemifeno tuvo efectos beneficiosos evidentes a las 4 semanas de tratamiento ((100–103)

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

Además, podría ser útil para la mejoría de los trastornos de vías urinarias relacionados con el SGM (104). 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 vestibular, el eritema vestibular, y la humedad tisular (105,106)

Su efecto sobre la sexualidad se midió con el índice FSFI. Después de 4 semanas de tratamiento 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 (107,108).

En cuanto a la seguridad, se observó un efecto neutro o inhibitorio del crecimiento de células de cáncer de mama in vitro (109). 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 placebo (109)Esta tendencia se ha seguido observando hasta 5 años después según muestra en un estudio postcomercialización realizado en USA (Cai et al., 2020)De hecho, está recogido en ficha técnica que ospemifeno se puede prescribir en pacientes con antecedente de cáncer de mama que hayan finalizado el tratamiento(99). Al analizar la seguridad en endometrio, ocurre lo mismo, tanto los estudios de registro como el estudio de Cai no muestran un aumento de la incidencia de cáncer de endometrio ni sangrado vaginal. (110,111)

En relación al riesgo trombótico, es esperable, por efecto de clase, un incremento del riesgo trombótico, como ocurre con los otros SERMS comercializados. Sin embargo, en los ensayos clínicos de registro y en estudios comparativos con otros SERM (raloxifeno, tamoxifeno y bazedoxifeno) se ha observado que no sólo no aumenta la incidencia, sino que esta es más

baja cuando se compara con el resto de fármacos de su categoría(110,112). No se ve alterado el perfil lipídico ni los factores de coagulación. (113)

Este fármaco tiene las siguientes contraindicaciones(99):

- 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.

Este fármaco no está financiando por el Sistema Nacional de Salud (114).

Al aplicar la herramienta GRADE Pro GDT, la recomendación de uso de ospemifeno es “fuerte a favor” con una calidad de la evidencia alta.

En el Anexo 3 se pueden encontrar la respuesta a la pregunta PICO: *¿Debería usarse ospemifeno vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el SGM?* Con las tablas que resultaron tras la revisión y la conclusión tras la aplicación de la herramienta GRADE Pro GDT, así como los estudios utilizados y sus referencias bibliográficas.

4.1.5.7. Ginecología Regenerativa

La ginecología 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 7). 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 (115,116).

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, como, por ejemplo, pacientes con diagnóstico o antecedente de cáncer de mama.

Tabla 7. Ginecología regenerativa: esquema general de posibilidades terapéuticas.

Grupo terapéutico	Técnicas y tratamientos
Bioestimulación - regeneración (dispositivos de energía)	Láser CO2 Láser Erbio Radiofrecuencia Dispositivos LEDs
Nutrición y tratamientos inyectables	Hidrolizados proteicos (peptonas) Colágeno hidrolizados Ác. Grasos omega 3,6 y 9 Vitaminas C, E, A Minerales como magnesio y sílice Ác. Hialurónico
Bioestimulación – regeneración (técnicas de uso de elementos/gases)	Hilos de polidioxanona Carboxiterapia (CO2) Ozonoterapia (O3) Plasma rico en plaquetas (PRP) Células madre (grasa autóloga) Ác. Hialurónico Mesoterapia

Se dedicarán unas líneas para explicar el mecanismo de acción del laser ginecológico, incluyendo los efectos observados y publicados sobre el láser CO2 y erbio, ya que para el resto de técnicas no se puede hacer una revisión sistemática, por el pequeño número de trabajos publicados y la baja calidad de los mismos. Aunque podría ser motivo de una interesante investigación ya que una de las limitaciones que tienen estos tratamientos es la

ausencia de evidencia científica de buena calidad. No existen estudios controlados, aleatorizados y comparados con placebo en relación a estas técnicas.

La razón para desarrollar el mecanismo de acción, así como aplicar la herramienta GRADE PRO GDT sobre el tratamiento de laser CO2/erbio es porque pesar de las limitaciones en la evidencia científica de los estudios publicados, es de lejos la técnica de ginecología regenerativa que más estudiada está y representa una alternativa terapéutica que no debemos olvidar.

El término láser es un acrónimo de Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. El mecanismo de acción se basa en el estímulo de los propios mecanismos biológicos del organismo para reparar y/o regenerar los tejidos (117). 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. La energía láser interacciona con los tejidos, donde tiene tres efectos: fototérmico, fotoquímico y fotoacústico. Cuando el haz impacta 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 (118).

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) (119). Las HSP desencadenan un aumento local de varias citosinas. El conjunto de estas interacciones derivadas de la energía térmica aplicada sobre el tejido es la activación de la célula clave o fibroblasto(119). Existen múltiples estudios que muestran una mejora de los síntomas más molestos del SGM: sequedad vaginal y dispareunia, así como de la función sexual y de los síntomas urinarios (120–124)

Al aplicar la herramienta GRADE Pro GDT, la recomendación de uso de laser es “ a favor condicionada” con una calidad de la evidencia baja o muy baja.

En el Anexo 4 se pueden encontrar la respuesta a la pregunta PICO: *¿Debería usarse laser vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el SGM?* Con las tablas que resultaron tras la revisión y la conclusión tras la aplicación de la herramienta GRADE Pro GDT, así como los estudios utilizados y sus referencias bibliográficas.

4.2. Terapia secuencial empoderada del SGM

Después de analizar el SGM y sus tratamientos se puede decir que se trata de un síndrome muy frecuente y que puede tener un grave impacto sobre la calidad de vida de las mujeres que lo padecen, pero también de sus parejas, así como a la relación de las mujeres con su entorno y con ellas mismas. Llegando a alcanzar un impacto en toda la esfera biopsicosocial.

Cuando se analiza la calidad de la evidencia y los resultados del análisis de los estudios científicos publicados sobre estas cuatro alternativas terapéuticas, a través de la herramienta GRADE Pro GDT se observa que con una calidad de la evidencia muy buena se obtuvo una recomendación “fuerte a favor” para las tres alternativas terapéuticas farmacológicas. Los tres fármacos son intervenciones eficaces y seguras para el tratamiento del SGM. Tan sólo obtiene una recomendación débil a favor y condicionada, los tratamientos con laser ginecológico, esto es obvio por razones de equidad, no toda la población puede tener acceso y por razones de evidencia científica, porque la calidad de los estudios publicados es baja o muy baja. La tabla 8 muestra el resumen de evidencia y recomendaciones tras aplicar la herramienta GRADE Pro GDT.

Tabla 8. Resumen de evidencia y recomendaciones de los tratamientos de SGM.

Tratamiento	Evidencia	Recomendación
Estilo de vida	Evidencia D	A favor*
Hidratantes y lubricantes	Evidencia IIA	A favor*
TEL	Evidencia IA	Fuerte a favor
Prasterona	Evidencia IA	Fuerte a favor
Ospemifeno	Evidencia IA	Fuerte a favor
Laser CO2/erbio	Evidencia III	Condicionada a favor

*No existe evidencia de alta calidad, pero dado que hablamos de estilo de vida, la recomendación es a favor, igual que con hidratantes/lubricantes.

A pesar de disponer de intervenciones eficaces y seguras con una recomendación fuerte a favor para su uso, un número no despreciable de pacientes no se tratan y de las que se tratan, muchas no consiguen mejorar los síntomas según lo reportado en la bibliografía (26).

Uno de los datos que quiso investigar y revisar fue la adherencia terapéutica. Entre las mujeres con SGM que participaron en el estudio REVIVE en España, el 40% había abandonado en algún momento el tratamiento del SGM(26)

En la revisión realizada se encontró que las causas que explican esta falta de adherencia/persistencia se basan en los siguientes factores: factores relacionados con el paciente, factores relacionados con la enfermedad, factores relacionados con el personal sanitario y factores relacionados con el fármaco.

Tabla 9. Resumen de las causas de falta de adherencia al tratamiento. (elaboración propia a partir de datos de Vanhove et al., 1996 (125) y Dilla et al., 2009 (126))

Factores relacionados con la adherencia	
Relacionados con el paciente	Edad Entorno social Educación
Relacionados con la enfermedad	Necesidad de tratamientos prolongados
Relacionados con el personal sanitario	Falta de tiempo Relación médico-paciente inadecuada Poca motivación o baja sensibilización
Relacionados con el fármaco	Efectos adversos Posología Vías de administración Otros: coste económico o percepción de ausencia de beneficio

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 mejorar la adherencia y la persistencia.

Para llevar a cabo esta terapia secuencial y empoderada se proponen las siguientes acciones previas a la prescripción:

- Disponer de una **herramienta visual**. Una figura sencilla que muestra la anatomía de la vulva. Con este esquema los profesionales: ginecólogos y ginecólogas, pero también matronas y otros profesionales de la salud, van a 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 profesionales a explicar dónde y cómo aplicar los tratamientos locales, así como mostrar aspectos básicos en sexualidad. Figura 1.

- **Cuestionario** básico para poder asesorar y prescribir tratamiento o tratamientos para el síndrome genitourinario de la menopausia. Este cuestionario, titulado con el acrónimo "SPOTT", consta de 5 preguntas que van a dar las pistas necesarias para poder hacer una recomendación basada en las preferencias de la paciente, es decir "empoderada". Tabla 10.

- **Algoritmo terapéutico** que recoge todas las opciones de tratamiento y que después de obtener la información a través del esquema y del cuestionario, ayude a la correcta elección del tratamiento para la paciente en cuestión.

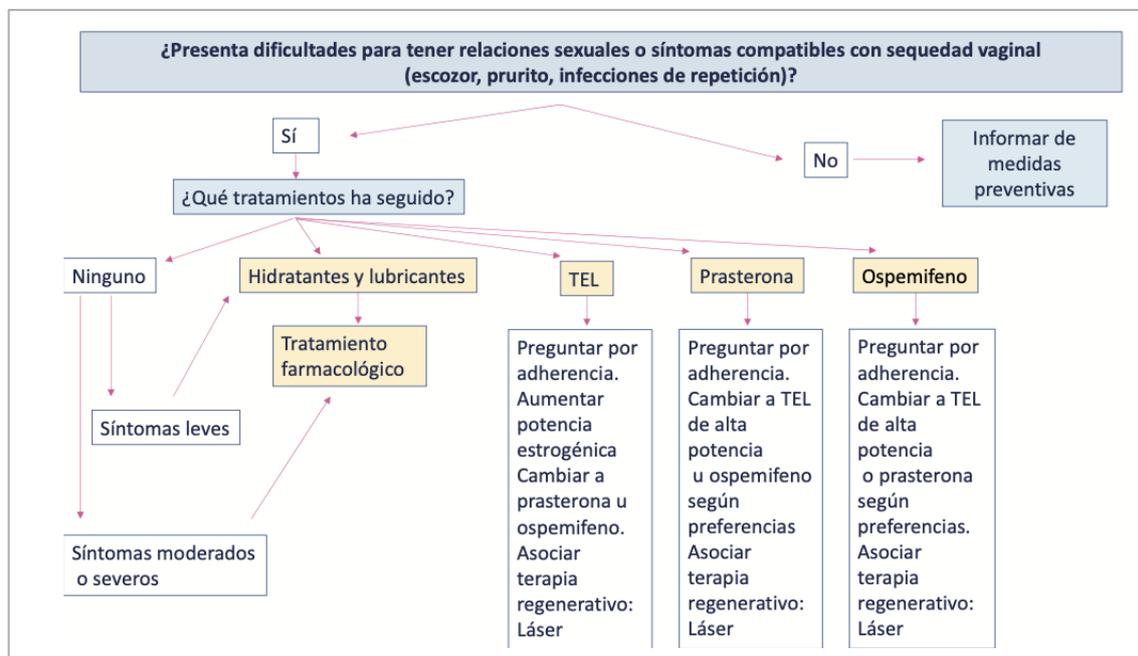
Figura 1. Herramienta visual



Tabla 10. Cuestionario “SPPOTT”

1. ¿Mantiene relaciones Sexuales? ¿Qué tipo de relaciones sexuales?
2. ¿Previamente ha usado algo para el alivio de los síntomas genitales?
3. ¿Ha tenido algún Problema con otros tratamientos previos? ¿Cuál?
4. Existen diferentes Opciones de Tratamiento 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 Tumor maligno de dependencia hormonal?

Figura 2. Algoritmo terapéutico para el tratamiento del SGM.



Una vez explicadas las herramientas, el plan de actuación debe seguir el siguiente esquema:

Tabla 11. Plan de actuación para el tratamiento del SGM.

<p><u>1. Médico y paciente eligen conjuntamente el tratamiento más adecuado según:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Historia clínica (descartar contraindicaciones). - Valoración clínica: exploración y síntomas.
<p><u>2. La paciente previamente informada elige en función de:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vía de administración (oral o vaginal) - Frecuencia de administración (diario, varias veces por semana, anillo vaginal) - Presentación: crema, gel, óvulo, anillo, comprimido.
<p><u>3. Síntomas prevalentes</u></p> <p>Dispareunia, sequedad vaginal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estrógenos locales - Prasterona - Ospemifeno

<ul style="list-style-type: none"> - Regenerativa (láser CO2-erbio) <p>Urinarios, infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estrógenos locales <p>Necesidad de mejorar la función sexual</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prasterona - Ospemifeno
4. Se debe asociar <u>lubricantes/hidratantes según necesidad</u> de la paciente.
5. <u>Terapia secuencial y combinada en función de las necesidades</u> que tenga la paciente en cada momento de su vida. Considerar el poder adquisitivo de las pacientes porque se trata de fármacos no financiados
6. Objetivo final: <u>preservación de la salud vaginal</u> , ausencia de síntomas

La tasa de abandono de los tratamientos, según el estudio Revive es del 40 %. Es cierto que este nuevo algoritmo de tratamiento y abordaje del SGM es posterior a los datos recogidos en el estudio citado. Para entender mejor cuáles eran los motivos de la baja adherencia a los tratamientos, se planteó la hipótesis de que el problema más importante lo tuviésemos con los factores que hacen referencia al paciente. Se decidió incidir en mayor profundidad sobre el conocimiento que las mujeres tiene del SGM. Para ello, se diseñó el estudio COMEM-SGM(53). Se muestran los resultados de las 2355 mujeres analizadas en la tabla 12.

Tabla 12. Conocimiento sobre SGM de las mujeres estudiadas. Estudio COMEM-SGM(53).

	n	% del total de respondedoras (n=2355)
¿Qué síntomas están asociados a la menopausia?		
Ninguno	14	0,6
Disminución del deseo sexual	1054	44,8
Sequedad vaginal	1749	74,3

Dolor durante las relaciones sexuales	822	34,9
Prurito vaginal	298	12,6
Prurito vulvar	876	37,2
No sabe	28	1,2
¿Qué problemas médicos están asociados a la menopausia?		
Ninguno	99	4,2
Disfunción sexual	682	29,0
Atrofia vaginal	1766	75,0
Infecciones urinarias	250	10,6
Incontinencia urinaria	1272	54
No sabe	88	3,7
¿Cómo afecta la menopausia a la sexualidad?		
No afecta	306	13,0
Disminuye el deseo sexual	1530	65,0
Disminuye la frecuencia de relaciones sexuales	646	27,4
No sabe	186	7,9
¿Cuál de estos tratamientos conoce para mejorar la atrofia vaginal?		
Lubricantes vaginales	1640	69,6
Vibradores	108	4,6
Terapia Laser	73	3,1
Crema hidratantes	558	23,7
Crema con estrógenos	605	25,7
Relaciones sexuales	353	15,0
Ácido hialurónico	172	7,3
No sabe	443	18,8
¿Habla con su ginecólogo sobre sexualidad?		
Sí	703	29,9
No	1564	66,4
No sabe	87	3,7
Si no, diga cuál es el motivo		
Desconfianza	49	2,1
Vergüenza	254	10,8
Ella/él nunca me ha preguntado	893	57,1
Falta de tiempo	286	18,2

No acudo a este tipo de consulta	374	24,0
No creo que él/ella lo considere importante	214	9,1

Como datos a destacar de los resultados de este estudio el síntoma más asociado a la menopausia es la sequedad vaginal (74,3%) y la atrofia vaginal (75%); el 65 % cree que la menopausia disminuye el deseo sexual; el tratamiento que más conocen son los lubricantes (69,6%) y el 66,4 % no habla de sexualidad con su ginecólogo/a.

4.3. Tratamiento del SGM en mujeres con cáncer de mama.

Este apartado está orientado a dar respuesta a uno de los objetivos secundarios de la tesis. Del mismo modo que en la creación de la guía clínica, se ha seguido un protocolo de revisión bibliográfica y aplicación de metodología GRADE. Inicialmente se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed®/MEDLINE (NCBI), Embase® (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online). A continuación se exponen los resultados.

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. Se debe recomendar adaptar las prácticas sexuales a las posibilidades de cada mujer porque muchas mujeres tienen dolor con las relaciones sexuales.

Hidratantes y lubricantes

Se consideran primera línea de tratamiento, especialmente en tumores hormono-dependientes.

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 (IA) en las que es especialmente importante el control de los niveles plasmáticos de estrógenos, se ha podido objetivar en algunos estudios un incremento leve de estradiol en sangre(47), aunque en una

revisión sistemática, los resultados son contradictorios (127). 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 condiciones (128):

- 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/a Médico.

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 (127,128). Quizá el más indicado sería el estriol, porque no se puede transformar en estradiol o estrona (129) 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 aromatasas(127), 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 posicionan a favor del uso de TEL en tumores con receptores hormonales negativos (130) 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. Se pueden usar solos o en combinación con otros tratamientos (131,132). Recientemente la AEEM ha publicado el documento de Criterios de Elegibilidad para el uso de terapia hormonal y en mujeres con cáncer de mama la categoría de tratamiento para el uso de TEL es un 3 (el riesgo puede superar al beneficio), pero si no se mejoran los síntomas con OTC se podría plantear su uso y pasarían a ser una categoría 2 (el beneficio supera al riesgo) (81)

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 (78).

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 respecto(99) .

Otros SERMS como 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 aleatorizados 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 mama (133).

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 mama (134).

Las siguientes figuras muestran los algoritmos propuestos para el tratamiento del SGM en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama:

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

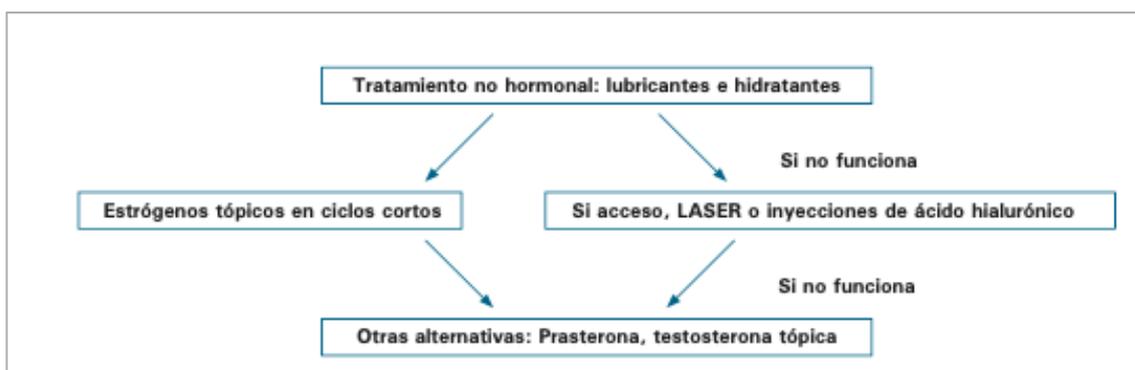
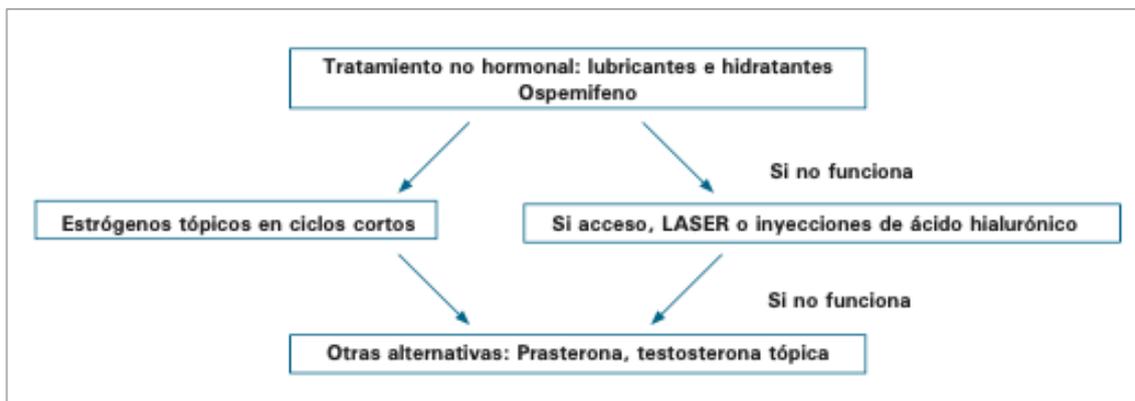


Figura 4. Algoritmo para el tratamiento del SGM en pacientes que han finalizado el tratamiento para cáncer de mama. Fuente: elaboración propia



4.4. Impacto de la pandemia por Covid19 en el tratamiento del SGM

Este proyecto tiene como objetivo conocer cuál fue el impacto del confinamiento y de la pandemia por Covid19 sobre el manejo del SGM. Debido al confinamiento, las consultas externas de Ginecología y Obstetricia dónde se aborda este proceso estuvieron cerradas y en algunos casos, muy excepcionalmente, las visitas se realizaban de manera telemática. De manera que el acceso a este tipo de consulta estuvo limitado. Y si a esto le sumamos los resultados obtenidos previamente, el bajo conocimiento de las mujeres y las dificultades en la relación médico-paciente, una de las hipótesis que se planteó fue que el confinamiento podría acarrear consecuencias negativas para la calidad de vida de las pacientes, debido a que lógicamente las circunstancias ya descritas iban a empeorar.

En el estudio COMEM-SGM(53), se reclutaron 204 mujeres confinadas. Los datos epidemiológicos y los resultados del cumplimiento se pueden encontrar en la tabla 13.

Tabla 13. Características demográficas y clínicas de la muestra analizada en el estudio de extensión sobre adherencia a los tratamientos de SGM durante el confinamiento por la pandemia COVID-19.

	n(%) (n=204)
Media de edad (RIQ)*	58 (54-60)

Mediana de años de menopausia (RIQ)	50 (49-52)
Activa sexualmente	
Sí	176 (86,3)
No	28 (13,7)
Nivel de estudios	
Básico-medio	112 (54,9)
Universitario	92 (45,1)
Actividad sexual durante el confinamiento	
Disminuyó	128 (62,7)
Estable	66 (32,3)
Aumentó	10 (4,9)
Tratamientos indicados	
Lubricantes e hidratantes	48 (23,5)
Estrógenos locales	120 (58,8)
Prasterona	20 (9,8)
Ospemifeno	12 (5,9)
Terapia hormonal de la menopausia	4(2)
Cumplimiento^a	
¿Alguna vez has olvidado de usar el tratamiento?	52 (25,5)
¿Usas la medicación tal y como esta preescrita?	96 (47,1)
Si usted se encuentra bien, ¿no la usa?	52 (25,5)
Si le hace sentirse mal, ¿no la usa?	4 (2)
Buen cumplimiento^b	
Sí	56 (27,5)
No	148 (72,5)
Razones para un bajo cumplimiento	
Olvidos	132 (66,7)
Cambios en la actividad sexual	100 (49)

Miedo a salir fuera a comprarlo	40 (19,6)
Precio	36 (17,6)
Eficacia	20 (9,8)
Otras	24 (11,8)
Infección por COVID19	
Sí	24 (11.8)
No	180 (88.2)

*Rango intercuartil

a. Preguntas incluidas en el test Morinsky-Green-Levine (135)

b. Cumplimiento fue considerado bueno si las 4 preguntas previas fueron respondidas según: no/si/no/no

Así, podemos observar como el 72,5 % declaró un mal cumplimiento y los principales motivos de este mal cumplimiento fueron los olvidos y los cambios en la actividad sexual. Con estos resultados, se decidió seguir investigando y evaluando qué factores podían estar detrás de este bajo cumplimiento y que peso estadístico tenía cada uno de ellos. En la tabla 14 se encuentran los resultados de este análisis.

Tabla 14. Factores relacionados con la adherencia al tratamiento del SGM durante el confinamiento por la pandemia.

	Buen cumplimiento ^a (n=56)	Bajo cumplimiento ^b (n=148)	Valor <i>p</i>
Edad media (RIQ*)	58 (53.7–60.2)	59 (54–60)	0.988
Media de años de menopausia (RIQ)	50 (49–52)	50 (49–52)	0.693
Sexualmente activa antes del confinamiento			
Sí	48 (85.7)	128 (86.5)	0.919
No	8 (14.3)	20 (13.5)	
Nivel de educación			
Básico-medio	84 (56.8)	84 (56.8)	0.541
Alto	28 (50)	64 (43.2)	

Disminución de la actividad sexual			
Sí	12 (21.4)	100 (67.6)	<0.001
No	44 (78.6)	48 (32.4)	
Tratamientos realizados			
Lubricantes, hidratantes	12 (21.4)	36 (24.3)	0.218
Estrógenos locales	32 (57.1)	88 (59.5)	
Prasterona	4 (7.1)	16(10.8)	
Ospemifeno	8 (14.3)	4 (2.7)	
THM	-	4 (2.7)	
Infección por Covid19			
Sí	16 (28.6)	8 (5.4)	0.003
No	40 (71.4)	140 (94.6)	

THM Terapia hormonal de la menopausia

*RIQ: rango intercuartil

a. Cumplimiento fue considerado bueno si las 4 preguntas del test Morinsky-Green-Levine (Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.)

fueron respondidas según: no/si/no/no

b.Cumplimiento fue considerado malo si estas 4 preguntas fueron contestadas incorrectamente.

La menor actividad sexual durante el estado de alarma y haber sido diagnosticadas de infección por Covid19 estuvieron asociados a un bajo cumplimiento de manera estadísticamente significativa ($p < 0.001$ y $p = 0.003$ respectivamente).

4.5. La vulva y su relación con el SGM

4.5.1. Introducción

Otra de las situaciones detectadas es que en algunos casos los síntomas del SGM no mejoran a pesar de un buen cumplimiento del tratamiento, sobre todo la dispareunia. Esto ocurre concretamente cuando las pacientes refieren dolor en la vulva a la hora de realizar actividad sexual o en sus actividades de la vida diaria. Este dolor vulvar asociado a atrofia, que es diferente a otras causas de vulvodinia producidas por otros motivos, ha sido la razón de la siguiente revisión sistemática (54) que posteriormente dio pie a la creación de un posicionamiento para el correcto manejo del dolor vulvar asociado a atrofia (55)

El objetivo de estos trabajos es el siguiente: ampliar el conocimiento acerca de la vulva y hacer un mejor abordaje de la misma.

Se conoce muy bien como se comporta la vagina y como responde a la deficiencia de estrógenos y de andrógenos, sin embargo, esto mismo no ha ocurrido con la vulva, siempre incluida en el término vulvovaginal (22,136). Cada vez existe más interés en conocer como funciona la vulva y sus diferentes componentes debido al impacto psicológico y sexual que tienen las mujeres que sufren dolor asociado a atrofia (137).

Se definió dolor vulvar asociado a atrofia (DVAA) en mujeres que padecen un estado hormonal deficiente, postmenopáusicas, cuando este dolor ocurre durante al menos 3 meses, y se puede presentar solo o en asociación con otros síntomas del SGM. Además, frecuentemente presentan respuestas incompletas o ausencia de respuesta a los tratamientos(136)

Existe poca bibliografía alrededor de la vulva, distinguiéndola de la vagina. Estos pocos estudios sugieren que los síntomas más molestos en la vulva son la sequedad, picor, ardor y la dispareunia (137)

Es muy importante conocer la anatomía de la vulva. La inervación de la vulva proviene principalmente del nervio pudendo, junto con el plexo hipogástrico. 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 inervación más abundantes.

El punto más importante de la anatomía es conocer la distribución de los receptores de estrógenos y de andrógenos. La vulva contiene receptores estrogénicos (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. Estudios en los labios mayores han mostrado que los receptores androgénicos están particularmente presentes en los queratinocitos epidérmicos y en los fibroblastos de la dermis. Estos receptores androgénicos son especialmente abundantes en la epidermis de los labios menores y en el vestíbulo, concretamente en los queratinocitos. A este nivel se ha observado que son más numerosos que en la vagina (138). Se reconoce una fisiopatología diferente para la vulva en

comparación con la vagina. Así, al igual que con la vagina, las manifestaciones vulvares del GSM dependen de la duración del hipoestrogenismo, pero también en gran medida del hipoandrogenismo. Esto se debe al hecho de que los estrógenos y los andrógenos actúan sobre receptores específicos que se encuentran en cantidades y concentraciones variables en el epitelio, el tejido del estroma, las fibras musculares y los vasos sanguíneos de todas las estructuras vulvares (139). Estudios inmunohistoquímicos han revelado que la vulva tiene una inervación diferente de la vagina, sobretodo en el área vestibular donde la densidad neuronal es mayor que en el resto de las estructuras vulvovaginales, convirtiendo a esta área anatómica particularmente sensible a los estímulos dolorosos y lesiones (137,140). Se ha demostrado que la afectación vestibular tiene el mayor impacto en la aparición de dispareunia posmenopáusica(137)

Se considera que el dolor vulvar asociado a atrofia (DVAA) es un tipo mixto de dolor, por inflamación crónica de todos los tejidos que la componen, es nociceptiva en los primeros estadios del GSM y neuropática cuando se afecta el propio tejido neuronal, mientras que frecuentemente se acompaña de hiperalgesia y alodinia (experiencia anormal de dolor ante un estímulo mecánico o térmico que no suele producir dolor), que incluso puede catalogarse como nociplásica por el recuerdo del dolor mismo (140,141).

La dispareunia es la razón principal por la cual la actividad sexual disminuye durante la posmenopausia y, debido a su naturaleza crónica, eventualmente afecta otras áreas de la sexualidad, como el deseo, la excitación y el orgasmo. La atrofia vulvar interfiere con los mecanismos de excitación sexual ya que afecta la percepción placentera de los estímulos y disminuye el flujo sanguíneo y la vasocongestión necesaria para la lubricación vaginal (142,143). Además, el dolor que experimentan las mujeres también contribuye al desarrollo de disfunciones sexuales en sus parejas (40,144,145), mientras que el miedo al dolor lleva al rechazo a la penetración e incluso a la propia pareja (146)

Las cogniciones negativas relacionadas con el dolor son más frecuentes en los casos crónicos (147) o cuando intervienen otros factores biopsicosociales o de la pareja(23,148) . De hecho, todos los factores psicógenos que influyen en la aparición de la disfunción sexual pueden estar presentes en las mujeres con DVAA, incluyendo la ansiedad anticipatoria, la

autoobservación, el rol de espectador, la hipervigilancia de estímulos potencialmente dolorosos, la evitación, la depresión, los sentimientos de discapacidad y los trastornos neurológicos: mecanismos de sensibilización central y amplificación del dolor (149). En consecuencia, todos los tipos de disfunción sexual pueden estar presentes en mujeres con DVAA, afectando tanto al individuo como a la relación.

4.5.2. Diagnóstico

El diagnóstico de DVAA se establece sumando los síntomas subjetivos que refiere la paciente y los signos objetivos que podemos obtener del examen ocular de la vulva. Los factores a tener en cuenta en la historia de una mujer con DVAA se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Factores para tener en cuenta en la historia de pacientes con dolor vulvar.

Edad y estado en relación con la menopausia
Historia obstétrica
Historia de infecciones recurrentes
Severidad y duración de los síntomas
Impacto en la calidad de vida de la paciente
Antecedentes médicos y condiciones médicas actuales
Hábitos y estilo de vida (tabaquismo)
Función sexual
Asociación de otros factores como atrofia vaginal
Uso de tratamientos previos, en el caso de que los haya habido
Opinión y preferencias de tratamiento
Habilidad para el uso de tratamientos locales, por ejemplo, en pacientes con movilidad reducida o con cierto grado de deterioro cognitivo
Comorbilidad relacionada con el dolor: fibromialgia, cistitis intersticial, cefalea...)

Además del examen físico, otras medidas que se pueden tomar para realizar un estudio más objetivo sería el test de hisopo o torunda(150), medida de ondas eléctricas mediante electromiografía (151) o el uso de medición de la presión con algómetros para indicar la distensión vulvar o vaginal(152). Aunque se trata de técnicas que no están validadas en la práctica clínica de nuestro medio. Otra herramienta que podemos utilizar es el Índice de Salud Vulvar descrito por Palacios (26), que evalúa el impacto clínico de la atrofia vulvar y

mide la elasticidad, el color, la incomodidad, el dolor y otras variables (por ejemplo, Petequias, excoriaciones y ulceraciones) en una escala de severidad de 0 a 3 (dependiendo de la categoría) y luego totalizando los puntajes, de 0 a 24. Se considera atrofia vulvar moderada-severa cuando hay al menos un puntaje de 3 en alguna de las categorías, o una puntuación total > 8. Tabla 16.

Tabla 16. Índice de salud vulvar (26)

	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 leve 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

Otra alternativa diagnóstica objetiva es la vulvoscopia, que permite un examen detallado de la vulva con un instrumento de aumento (logrando un aumento de 4 a 40x), junto con la toma de imágenes o muestras para biopsias (153).

También se pueden utilizar pruebas psicométricas, como el Ginograma recientemente descrito, con 24 ítems. Es una herramienta psicométrica para detectar el impacto de la atrofia vulvovaginal en la calidad de vida sexual de mujeres posmenopáusicas (154). También podría ser útil utilizar otros como el test EASQ-W, que explora los síntomas asociados a la deficiencia de estrógenos y otros probablemente relacionados con la insuficiencia de andrógenos (155).

4.5.3. Revisión sistemática sobre el tratamiento del dolor vulvar asociado a atrofia.

Para poder realizar un abordaje correcto, previo a hacer las recomendaciones, se decidió hacer una revisión sistemática (54). Se registró en PROSPERO (número de registro: CRD42020172102).

Se realizaron búsquedas en Scientific Information Web of Knowledge (MEDLINE, Pubmed, Scopus y las bases de datos Cochrane) de todos los artículos (en cualquier idioma) publicados en revistas revisadas por pares hasta diciembre de 2020. Los criterios de búsqueda se aplicaron a cada base de datos y se combinaron con los filtros específicos de la base de datos disponibles. Se identificaron otras publicaciones mediante la búsqueda manual a través de una lista de referencias de artículos destacados por la búsqueda, así como revisiones clave. También se consideraron los informes de prensa publicados en revistas revisadas por pares y los informes disponibles en línea antes de la publicación.

Los criterios PICOS (Población, Exposición de la intervención, Comparadores, Resultados, Diseño del estudio) se desarrollaron a priori para guiar el alcance de la revisión, junto con los procedimientos, la selección y la síntesis de la búsqueda bibliográfica. Los criterios de selección fueron los siguientes: (Población) mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas afectadas por dolor vulvar por atrofia (Intervenciones) cualquier tipo de tratamientos vulvares; (Comparadores) placebo o ningún tratamiento; (Resultado) resultados primarios: eficacia para tratar el dolor vulvar; (Diseño del estudio) estudios clínicos. Cualquier artículo completo que cumpliera con los criterios de inclusión fue revisado en detalle. Otros documentos relacionados son solo para fines de referencia.

También hemos revisado la literatura gris¹, como las guías españolas(52)

Para seleccionar solo los estudios relevantes, se examinaron tanto los títulos como los resúmenes de todas las citas identificadas por la búsqueda bibliográfica. Se incluyeron todos los estudios que investigaron el tema específico del dolor vulvar o los síntomas vulvares debido a la atrofia. Se excluyeron los estudios duplicados, las encuestas que incluyeron mujeres perimenopáusicas o aquellas con dolor vulvar no causado por atrofia.

Resumimos la evidencia de acuerdo con las guías PRISMA(156) .

El objetivo primario fue la eficacia para tratar el dolor vulvar. El objetivo secundario fue la seguridad de cada tratamiento.

Evaluamos el riesgo de sesgo de los estudios elegibles utilizando la herramienta Cochrane para ensayos clínicos, que tiene en cuenta la evaluación de cinco posibles fuentes de sesgo (sesgo de selección, realización, detección, deserción e informe) (157)Para los estudios observacionales, adaptamos la herramienta ROBINS I, centrándonos en la evaluación del

¹ Literatura gris: revistas no indexadas.

impacto de las variables de confusión, el sesgo de selección, las medidas de resultado y la deserción (158)

Describimos la síntesis de la evidencia siguiendo las guías PRISMA (156). Desarrollamos una síntesis narrativa de los resultados y las estimaciones del efecto de los estudios incluidos que se centran en los resultados de interés, para explorar la asociación entre el tratamiento y los resultados de interés.

Hicimos juicios explícitos sobre la certeza de la evidencia para cada resultado de interés según los criterios GRADE (58). La calidad se clasificará como alta, moderada, baja o muy baja, según varios factores (incluido el riesgo de sesgo, la inexactitud, la incoherencia, la falta de direccionalidad y el sesgo de publicación).

4.5.4. Resultados de la revisión sistemática

Se identificaron 8 publicaciones que cumplieron todos los criterios de selección y que hacían referencia a 847 mujeres postmenopáusicas con dolor vulvar asociado a atrofia. Todas las estrategias terapéuticas usadas fueron eficaces para el tratamiento del DVAA.

En la figura 5 se muestra el Diagrama de flujo de PRISMA. En la tabla 17, se muestra el resumen de las principales características de los estudios seleccionados (diseño del estudio, población, intervención, objetivo y principales resultados). Y en la tabla 18 la calidad de los estudios incluidos.

Figura 5. Diagrama de flujo.

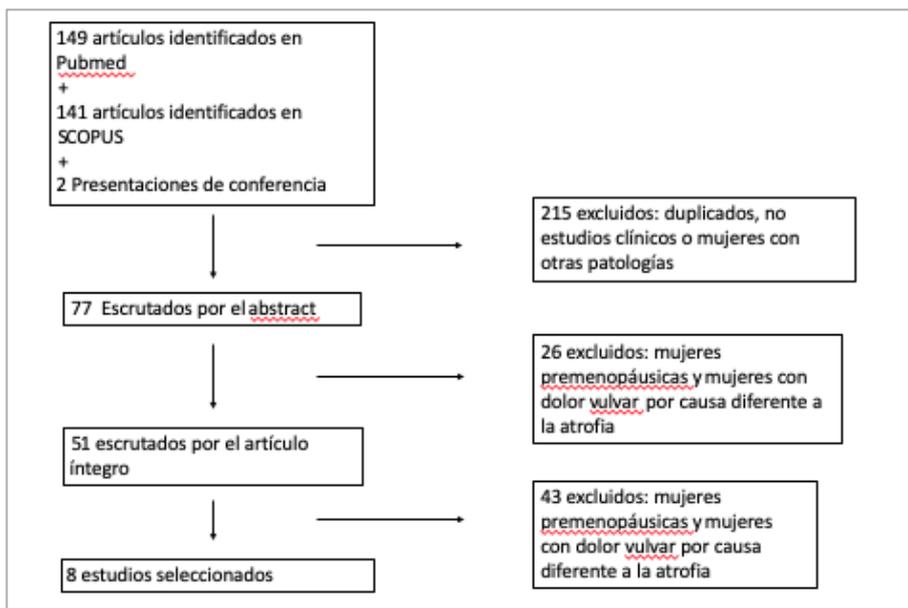


Tabla 17. Revisión sistemática de estudios clínicos aleatorización y estudios prospectivos para tratar el dolor vulvar asociado a atrofia. Resumen de resultados.

Autores	Diseño del estudio	Población	Intervención	Objetivo	Resultados principales
Goldstein et al., 2019 [12]	ECA NCT02638337	631 mujeres postmenopáusicas con AVV severa.	Ospemifeno 60 mg diario, 12 semanas (n = 313) 2o objetivo n=154 Placebo (n = 314) 2o objetivo n = 150	Primario: eficacia en los síntomas más molestos Secundario: cambios en las imágenes vulvo-vestibulares	Mejora en las imágenes de la vulvoscopy y en las sintomatología
Alvisi et al., 2018 [13]	Estudio de cohortes prospectivo	20 mujeres postmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal electiva	Ospemifene 60 mg diario, (n = 11) Grupo control sin tratamiento (n=9)	Primario: cambios inducidos en el grosor epitelial, contenido de glicógeno y índice de proliferación contenido de colágenos, tipo de colágenos, ratio del tipo de colágeno en el tejido vulvar y vaginal.	Mejora de diversas características morfológicas y fisiológicas del epitelio del vestíbulo vaginal y vulvar
Murina et al., 2018 [14]	Estudio de cohortes prospectivo	55 mujeres postmenopáusicas con AVV moderada-severa	Ospemifene 60 mg diario, 60 días	Primario: efecto vulvo-vestibular Secundario: sensibilidad de las fibras nerviosas vestibulares	Eficacia en sequedad, quemazón, dispareunia y puntuación trófica vestibular Eficacia en pruebas de umbral de percepción actual obtenidas del vestíbulo vulvar
Goldstein 2018 [15]	Estudio de cohortes prospectivo	8 mujeres postmenopáusicas con dispareunia (vulvodinia)	Ospemifeno 60 mg diario, 20 semanas	Primario: cambios en vulvoscopy Secundario: cambios en el dolor	Mejoría en la vulvoscopy y en dolor
Goldstein et al, 2020 [16]	Estudio de cohortes prospectivo	8 mujeres postmenopáusicas con vulvodinia	Prasterona (DHEA) 6.5 mg con aplicación vaginal diaria, 20 semanas	Primario: cambios vestibulares Secundario: cambios en el dolor	Mejoría en la vulvoscopy y en dolor
Nohales et al, 2020 (17)	Estudio de cohortes prospectivo	29 pacientes con vestibulodinia y síntomas de AVV	Estriol 50 mcg + testosterone 2% diario, 12 semanas	Efecto en los síntomas de disconfort vulvar	Diagnóstico diferencial entre vulvodinia y AVV (atrofia vulvovaginal)

					insuficientemente o mal tratada
Murina et al., 2016 (18)	Estudio de cohortes prospectivo	33 pacientes con atrofia vestibular y vestibulodinia	3 sesiones de laser CO2 fraccionado con aplicación vestibular	Eficacia y seguridad	Eficaz y seguro
Murina et al., 2016 (19)	Estudio observacional prospectivo	63 mujeres postmenopáusicas con dispareunia y signos de atrofia vestibular	0.25 g de gel vaginal que contiene 25µg de estriol para administrar con aplicador y en el vestíbulo, durante 3 semanas cada día, después dos veces en semana 12 semanas.	Eficacia para mejorar la dispareunia posmenopáusica	Eficaz en la mejora del dolor coital

Tabla 18. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autores	ECA	Aleatorizado	Asignación	Ciego	Tiempo desde la menopausia	Abandonos (%)	Efectos adversos
Golstein et al, 2019 (12)	Sí	Sí	Sí	Sí	No descrito. Edad media: 60 años	10,9	26,3 % sofocos
Alvisi et al, 2018 (13)	No	No	No	No	En meses: 190 +/- 89 (ospemifeno) vs 213 +/- 72 control	No descrito	No descrito
Murina et al., 2018 (14)	No	No	No	No	No descrito	5.5 (sofocos)	21 % sofocos
Goldstein et al., 2018(15)	No	No	No	No	No descrito	No descrito	No serio, el % de sofocos no está descrito
Goldstein et al., 2020 (16)	No	No	No	No	No descrito	31.25	No observados
Nohales et al., 2020 (17)	No	No	No	No	12.6 años de media (1-41)	6.9 (efectos adversos)	20.7 % crecimiento de vello, 17.2 % irritación/ acné

Murina et al., 2016 (18)	No	No	No	No	No descrito	32.4	No observados
Murina et al., 2016 (19)	No	No	No	No	8.2 (5.3) en años < 2: 10 (16%) 2-5: 25 (39.6%) > 5: 28 (44.4%)56	6,3 %	Molestias locales con la aplicación

ECA: ensayo clínico aleatorizado

No fue posible realizar el metanálisis debido a la heterogeneidad y al pequeño tamaño de la muestra de los estudios incluidos. Muchos de los estudios, como se puede observar en las tablas 16 y 17 son de baja o media calidad ya que no son ensayo clínico aleatorizado (ECA), por tener tamaños muestrales pequeños o abandonos significativos.

Todos los estudios incluyeron pacientes heterosexuales.

4.5.5. Propuesta de tratamiento

Según el análisis descrito, parece que las repercusiones físicas, psíquicas y sexuales del DVAA hacen necesario un diagnóstico precoz si debemos tomar las medidas preventivas y terapéuticas más eficaces para frenar su progresión y mejorar la calidad de vida de quienes lo padecen o sufren la condición.

Se propone una estrategia terapéutica donde la paciente exprese sus preferencias, en base a experiencias previas y tratamientos ya realizados. Además, informar correctamente a los pacientes sobre el DVAA puede ayudar a una mejor respuesta terapéutica.

En muchas ocasiones, especialmente en mujeres con síntomas leves, los hidratantes y lubricantes tópicos juegan un papel importante (159). Estos pueden ser adquiridos directamente por los pacientes en la farmacia y pueden reducir la dispareunia, pero su evidencia en el tratamiento de DVAA es baja, especialmente en mujeres con clínica severa.

Según el consenso internacional sobre el uso de preparados androgénicos (160), la prasterona (161) y la combinación de estriol y testosterona (162) responden a esta necesidad. El uso de ospemifeno a dosis de 60 mg por vía oral ha demostrado beneficio en

el trofismo vaginal y vulvar en mujeres posmenopáusicas (163) (164) Los datos preliminares muestran cambios en el trofismo vulvar y vestibular con el uso de ospemifeno (165) y en varios estudios, mejoras en los hallazgos del examen físico a través de vulvar-vestibular. Se observaron imágenes fotográficas y evaluación del índice de salud vulvar que mostraron mejoría (166,167). Se incluyó una encuesta abierta utilizando durante un período de tratamiento de 12 semanas con la aplicación de 0,25 g de gel vaginal que contenía 25 µg de estriol en el vestíbulo vulvar diariamente durante tres semanas y luego dos veces por semana hasta 12 semanas. La dispareunia mejoró o se curó en la semana 12 en el 81,4% de los pacientes, los pacientes también mostraron una reducción estadísticamente significativa en la atrofia vestibular y prueba de hisopo de algodón al final del tratamiento (168)

Otro de los tratamientos descritos ha sido el láser de CO2. En un estudio prospectivo de 33 mujeres que tenían DVAA, el dolor mejoró con su aplicación (169). Aunque se ha demostrado que los tratamientos con láser mejoran la dispareunia y la función sexual, todavía faltan estudios aleatorizados, controlados con placebo y a largo plazo.

Existen diferentes tratamientos para estas mujeres, todos seguros y efectivos. Sin embargo, al evaluar la calidad de la evidencia, el ospemifeno se basa en estudios de mejor calidad. Además, la opción de combinar tratamientos con diferentes mecanismos de acción parece prometedora. Un estudio retrospectivo de 79 mujeres posmenopáusicas con VP comparó la respuesta con láser de CO2 o láser+ospemifeno. La sequedad vestibular fue menor en el grupo que utilizó láser de CO2 + ospemifeno (87 vs. 34%)(170).

La tabla 19 recoge un resumen de las recomendaciones tras realizar esta revisión sistemática, el nivel de evidencia y su grado.

Tabla 19. Tabla resumen con las recomendaciones, nivel de evidencia y su grado de recomendación.

Recomendación	GRADE
Los servicios de salud deben garantizar el diagnóstico e intervención terapéutica relacionada con DVAA.	A

El DVAA debe distinguirse de otras vulvodinias.	B
Se recomienda el uso de la prueba del hisopo de algodón o el índice de salud vulvar.	B
El tratamiento debe ser individualizado y compartido con el paciente.	A
Nivel de evidencia	
Los andrógenos parecen ser los más relacionados con el DVAA.	II
El vestíbulo es la estructura vulvar más afectada por deficiencias hormonales.	II
El ospemifeno es el tratamiento con mejor evidencia para el DVVA.	II

4.6. Proyecto “Scarlet”. Sexualidad y orientación sexual.

El proyecto Scarlet consiste en un estudio observacional transversal multicéntrico realizado a mujeres que tienen sexo con mujeres (MSM) con SGM entre enero de 2021 y febrero de 2022. El cuestionario fue revisado por 5 mujeres declaradas MSM para recibir su opinión sobre la adecuación, secuencia y comprensión de las preguntas. Las pacientes fueron reclutadas inicialmente en las consultas de Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y en el Hospital Universitari General de Catalunya en Barcelona. Para aumentar el tamaño muestral se contactó con diferentes asociaciones LGTBIQ+ en España que se encargaron de hacer difusión a través de sus canales de comunicación. En este caso el cuestionario fue de aplicación online a través de la plataforma/suite de aplicaciones colaborativas Google Apps, con cuentas corporativas @unizar.es en el marco del programa Google APPs for Education (GAFE). A todas las participantes se les proporcionó información del estudio.

El tamaño muestral necesario estimado inicialmente fue 384 mujeres, teniendo en cuenta que el universo son las mujeres que se declaran no heterosexuales en España entre 45 y 75 años, para un IC 95% y un error de 5%.

Los criterios de inclusión fueron mujeres mayores de 45 años y sin límite de edad, que según los criterios de STRAW (171) fueran peri o postmenopáusicas y que tuvieran sexo con

mujeres y aceptasen y firmasen el consentimiento informado. La entrevista online incluyó un apartado para hacer constar la aceptación del consentimiento a participar. Fueron criterios de exclusión ser mujeres transexuales o mujeres que tuvieran sexo con hombres exclusivamente, la denegación del consentimiento y no cumplir criterios de peri o postmenopausia.

En una primera parte se recogieron datos demográficos (edad, lugar de residencia, nivel de estudios), hábitos tóxicos y estilo de vida, paridad, edad y tipo de la menopausia, utilización de tratamientos hormonales para la menopausia (THM). También se formularon preguntas sobre la actividad sexual en los seis últimos meses, y sobre la relación con su especialista, incidiendo en aspectos de la relación médico-paciente como la confianza, la empatía o la facilidad de acceso.

En una segunda parte, se realizaron preguntas dirigidas a los posibles síntomas del SGM. Se utilizó para cada ítem una escala ordinal de 0 a 3. En la última parte, dirigida exclusivamente a las mujeres sexualmente activas, se pasaron los cuestionarios validados de satisfacción sexual (NSSS-S) y Función sexual de la mujer (FSM-2) referidos a los seis últimos meses y las cuatro últimas semanas respectivamente.

La investigación se llevó a cabo de acuerdo con los estándares de Buenas Prácticas Clínicas y la revisión actual de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de Aragón España (C.I. PI120/564) y del Hospital Universitari General de Catalunya.

Se reclutaron 36 mujeres peri o postmenopáusicas mayores de 45 años, cuya edad media en el momento de contestar al cuestionario fue 51,5 (45-58 años). Ninguna mujer mayor de 58 años respondió a la encuesta. Las características demográficas se recogen en la tabla 20.

Tabla 20. Características demográficas de las participantes.

Condición	% (n=36)
Edad media	51,5 años (45-58)
Estado hormonal	

- Perimenopausia	41,7
- Postmenopausia	58,3
Edad de menopausia media	47,5
Nivel de estudios	
- Básicos-medios	25
- Universitarios	75
Cómo se definen	
- Mujer cis	66,7
- "otro"	25
- Género no binario	8,3
Práctica de ejercicio	
- Sí	58,3
- No	41,7
Fumadora habitual	
- Sí	19,4
- No	80,6
Uso de tratamiento hormonal para la menopausia	
- Sí	11,1
- No	88,9
Paridad	
- Nuligesta	50
- Al menos 1 embarazo	50
- Cesárea	50
- Parto eutócico sin episiotomía.	30
- Parto vaginal con episiotomía	10
- Fórceps/ventosa	10

Al preguntar ¿cómo te defines? Hubo un 25 % que respondió "otro", el 80 % se definió a si misma con otra terminología: 30 % bisexual, 70 % lesbiana, 20% ser humano, mujer.

La tabla 21 recoge la información acerca de la relación médico-paciente en la consulta de Ginecología, el impacto de la orientación sexual y el abordaje de la sexualidad.

Tabla 21. Resultados de la relación médico-paciente, impacto de la orientación sexual y abordaje de la sexualidad.

Pregunta	% (n=36)
¿Has acudido al ginecólogo/a en el último año?	
- Sí	69,4
- No	30,6
¿Hablas de tu orientación sexual con tu ginecólogo/a?	
- Sí porque me pregunta	6,7
- Sí porque se lo digo yo	53,3
- No	40
¿Crees que tu orientación sexual afecta de algún modo la actitud de tu ginecólogo/a?	
- Sí	23,3
- No	43,3
- No lo sé	33,3
¿Hablas de sexualidad con tu ginecólogo/a?	
- Sí	33,3
- No	66,7
Si la respuesta es no ¿Por qué?	
- Nunca me ha preguntado	36
- Me da vergüenza/miedo	5,55
- No creo que le de tiempo	13,8
- Falta de confianza	25
- Falta de interés	22,2

La mayor parte de las encuestadas habían acudido al ginecólogo en el último año. Hablan de su orientación sexual porque la mayor parte se lo cuenta al ginecólogo. La mayor parte no considera que su orientación sexual afecte a la relación. Más de la mitad no hablan de sexualidad con el ginecólogo, principalmente porque nunca se le ha preguntado.

En cuanto a prácticas sexuales el 86,1 % se consideró sexualmente activa. El 80,6 % refiere que su práctica sexual habitual es con mujeres de forma exclusiva. El 50 % refirió que utilizaba juguetes sexuales, el 63,9 % explicó que la penetración vaginal estaba incluida en su actividad sexual habitual. El 86,1 % tenía pareja estable y el 61,1 % convivía con su pareja. Las respuestas en relación a las prácticas sexuales se recogen en la tabla 22.

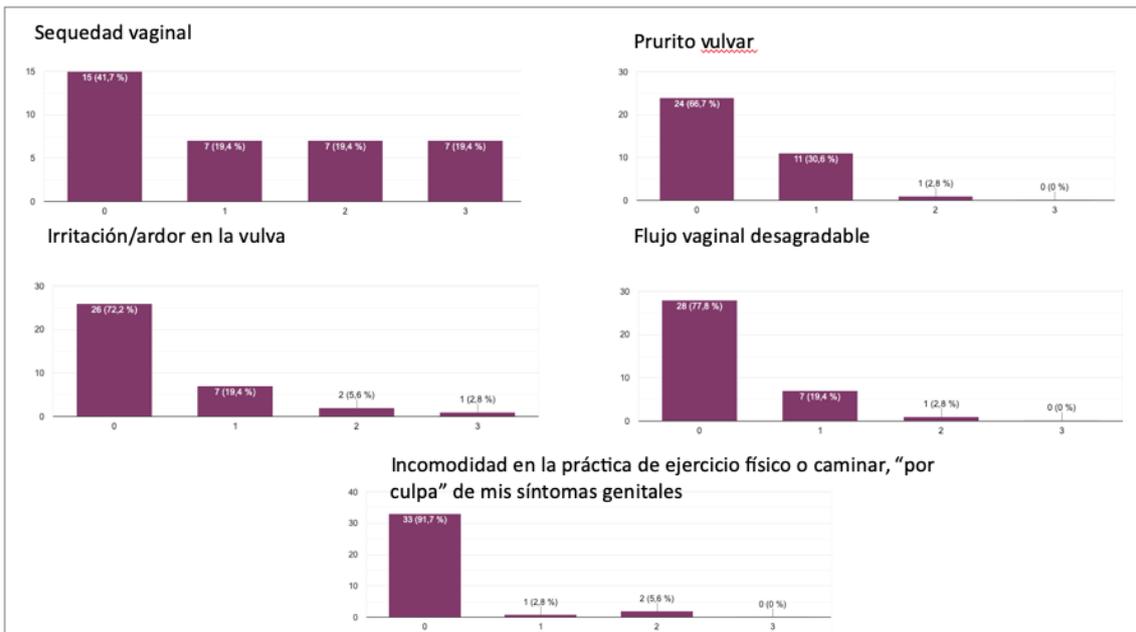
Tabla 22. Prácticas sexuales.

Condición	% (n=36)
Sexualmente activa	
- Sí	86,1
- No	13,9
Práctica sexual habitual	
- Mujeres exclusivamente	80,6
- Mujeres no exclusivamente	8,3
- Masturbación	8,3
- No sexualmente activo	2,8
Uso de juguetes sexuales	
- Sí	50
- No	50
La penetración vaginal se incluye entre tus prácticas sexuales habituales	
- Sí	63,9
- No	36,1
Pareja estable	
- Sí	86,1
- Tengo pareja, no estable	5,6
- No tengo pareja	8,3
Convives con tu pareja	
- Sí	61,1
- No	30,6
- Sin pareja	8,3

Uno de los objetivos del estudio era valorar como el SGM les afectaba clínicamente por lo que se decidió hacer preguntas sobre los síntomas más importantes del SGM: síntomas genitales, urinarios y de afectación sexual.

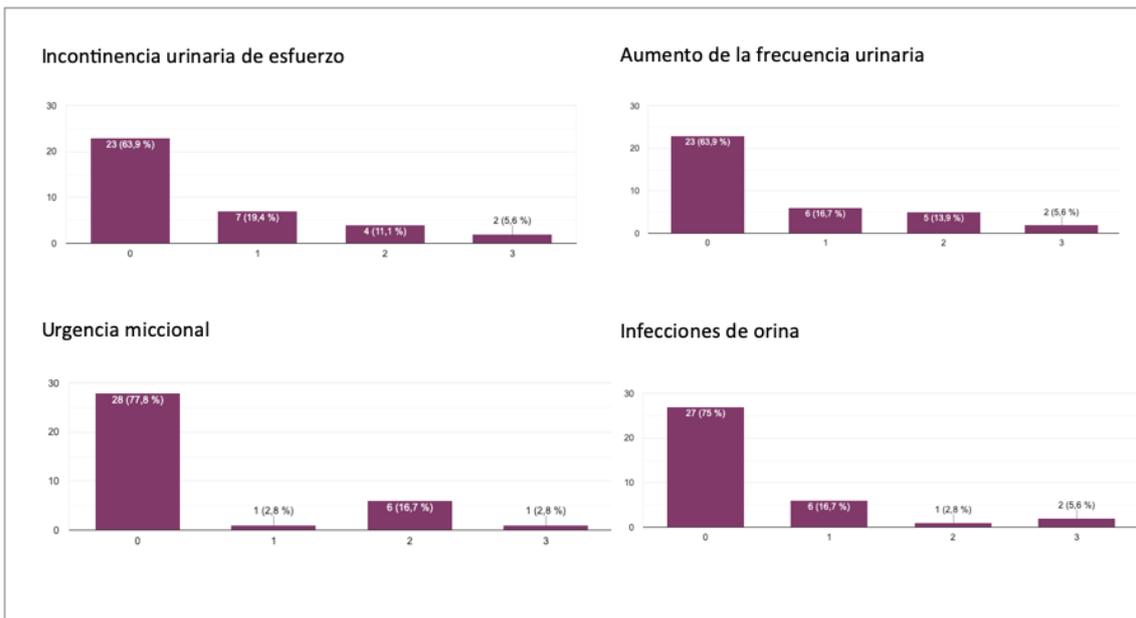
Los resultados sobre los síntomas de atrofia vulvar se muestran en la figura 6. Los resultados sobre los síntomas urológicos se muestran en la figura 7. El impacto sobre la sexualidad se recoge en la figura 8.

Figura 6. Resultados sobre los síntomas de atrofia vulvar.



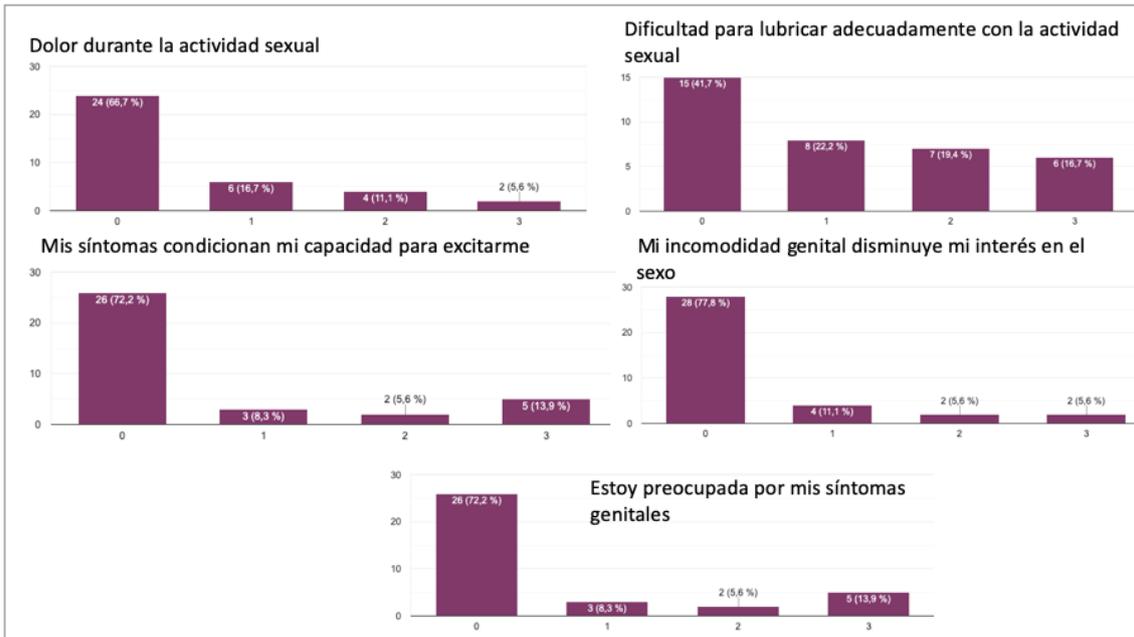
Escala Likert: 0 -3, donde 0 es nada o no y 3 es mucho o sí.

Figura 7. Síntomas urinarios asociados al Síndrome Genitourinario de la menopausia



Escala Likert: 0 -3, donde 0 es nada o no y 3 es mucho o sí.

Figura 8. Impacto sobre la sexualidad por síntomas de Síndrome Genitourinario de la Menopausia.



Escala Likert: 0 -3, donde 0 es nada o no y 3 es mucho o sí.

Como se puede observar en los gráficos de las figuras la mayor parte de las mujeres encuestadas manifiestan poca sintomatología de atrofia vulvar y síntomas urinarios. Lo mismo ocurre con los síntomas que informan sobre el impacto del SGM sobre la sexualidad.

El 22,2 % utilizaba tratamiento para sus síntomas genitales, el 77,8 % no. La tabla 23 muestra los tipos de tratamiento utilizados y el porcentaje de uso.

Tabla 23. Tratamientos utilizados para el SGM

Tratamiento	Nº de usuarias y % (n=36)
Lubricantes	9 / 25 %
Hidratantes	3 / 8.33 %
Tratamientos con estrógenos locales	2 / 5,55 %
Ospemifeno	-
Prasterona	1 / 2,77 %

El 25 % de las encuestadas refirió utilizar lubricantes. Muy pocas refirieron usar otros tratamientos como hidratantes, TEL o prasterona. Ninguna usaba ospemifeno.

La satisfacción sexual se midió con el test NSSS-S, que otorga una medida bidimensional robusta para evaluar satisfacción sexual en poblaciones españolas. En cuanto al análisis de ítems, las respuestas se cuantifican de acuerdo con una escala de respuesta de 5 puntos, que va desde 1 (nada satisfecho) hasta 5 (extremadamente satisfecho) en cada uno de los ítems. El punto 3 es un nivel medio de satisfacción (172) y los resultados se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Resultados del test. NSSS-S. Satisfacción sexual.

Ítem	Respuestas	1 (nada satisfecha)	2	3	4	5 (extremadamente satisfecha)
La calidad de mis orgasmos	35	1 (2,9%)	2 (5,7%)	12 (34,3%)	10 (28,6%)	10 (28,6%)
Mi desinhibición y entrega al placer durante mis relaciones sexuales	35	0	3 (8,6%)	8 (22,9%)	9 (25,7%)	15 (42,9%)
La manera en la que reacciono a mi pareja	33	0	1 (3%)	7 (21,2%)	12 (36,4%)	13 (39,4%)
El funcionamiento sexual de mi cuerpo	35	0	1 (2,9%)	15 (42,9%)	10 (28,6%)	9 (25,7%)
Mi estado de humor después de la actividad sexual	34	0	0	7 (20,6%)	9 (26,5%)	18 (52,9%)
El placer que proporciono a mi pareja	35	0	2 (5,7%)	2 (5,7%)	14 (40%)	17 (48,6%)
El equilibrio entre lo que doy y lo que recibo en el sexo	35	0	2 (5,7%)	9 (25,7%)	13 (37,1%)	11 (31,4%)
La apertura emocional de mi pareja durante la relación sexual	35	0	1 (2,9%)	5 (14,3%)	9 (25,7%)	20 (57,1%)

La habilidad de mi pareja para llegar al orgasmo	35	0	3 (8,6%)	6 (17,1%)	6 (17,1%)	20 (57,1%)
La creatividad sexual de mi pareja	34	1 (2,9%)	7 (20,6%)	7 (20,6%)	9 (26,5%)	10 (29,4%)
La variedad de mis actividades sexuales	34	1 (2,9%)	5 (14,7%)	16 (47,1%)	8 (23,5%)	4 (11,8%)
Frecuencia de mi actividad sexual	34	6 (17,6%)	8 (23,5%)	13 (38,2%)	3 (8,8%)	4 (11,8%)
Total 100 %		2,2 %	8,57 %	24,7 %	27,4 %	37 %

No fue posible la realización de análisis estadísticos comparativos debido a la pequeña muestra reclutada (n=36). El 64,4 % de las mujeres analizadas resultaron satisfechas o muy satisfechas en relación a su actividad sexual. El 24,7 % refirieron una satisfacción media y el 10,7 % estaban muy insatisfechas o insatisfechas con su actividad sexual.

Se decidió realizar un test sobre función sexual, en este caso el cuestionario de función sexual de la mujer FSM-2. Que valora los siguientes dominios: función global, deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción de la actividad sexual, satisfacción sexual general, problemas en la penetración, ansiedad anticipatoria, iniciativa sexual y comunicación sexual (173). Los resultados se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Resultados del cuestionario de función sexual femenina. FSM-2

Ítem	Respuestas	Muy bajo-nulo	Bajo	Normal	Alto-muy alto	
Su interés o deseo de realizar algún tipo de actividad sexual ha sido	36	4 (11,1%)	8 (22,2%)	15 (41,7%)	9 (25%)	
Durante la actividad sexual, cuando le han (o se ha) tocado o acariciado ¿ha	36	Nunca o casi nunca	Algunas veces (hasta la	La mayoría de las veces	Casi siempre-siempre	No ha habido actividad sexual

sentido excitación sexual? Por ejemplo, sensación de “ponerse en marcha”, deseo de “avanzar más” en la actividad sexual.			mitad de la veces)	(más de la mitad)		
		1(2,8%)	7 (19,4%)	8 (22,2%)	17 (47,2%)	3 (8,3%)
Cuando se sintió excitada sexualmente ¿notó suficiente humedad y/o lubricación vaginal?	36	3 (8,3%)	8 (22,2%)	6 (16,7%)	18 (50%)	1 (2,8%)
Durante su actividad sexual, cuando le han (o se ha) tocado o acariciado en vagina y/o zona genital ¿ha sentido dolor?	36	29 (80,6%)	0	5 (13,9%)	0	2 (5,6%)
Durante su actividad sexual, la penetración vaginal (del pene, dedo, objeto...) ¿podía realizarse con facilidad?	36	4 (11,1%)	5 (13,9%)	6 (16,7%)	17 (47,2%)	4 (11,1%)
¿Ha notado retraso o dificultad para alcanzar el orgasmo, cuando mantuvo actividad sexual, con o sin penetración?	36	15(41,7%)	12 (33,3%)	3 (8,3%)	4 (11,1%)	2 (5,6%)
¿Ha sentido inquietud o miedo ante la idea o posibilidad de		Mucha	Bastante	Algo	Nada	

tener actividad sexual?						
	36	1 (2,8%)	1 (2,8%)	4 (11,1%)	30 (83,3%)	
¿Cuántas veces ha sido usted quien ha dado los pasos iniciales para provocar un encuentro sexual?		Nunca o casi nunca	Algunas veces (hasta la mitad de las veces)	La mayoría de las veces (más de la mitad de las veces)	Casi siempre-siempre	
	36	7 (19,4%)	18 (50%)	9 (25%)	2 (5,6%)	
¿Se ha sentido confiada para comunicar a su pareja lo que le gusta o desagrada en sus encuentros sexuales?	36	3(8,3%)	3 (8,3%)	10 (27,8%)	20 (55,6%)	
¿Cuántas veces ha tenido actividad sexual en estas 4 semanas?		1-4	5-8	9-12	>12	No ha habido actividad sexual
	36	12 (33,3%)	11 (30,6%)	2 (5,6%)	3 (8,3%)	8 (22,2%)
Durante estas 4 semanas su nivel de satisfacción sexual ha sido		Muy bajo-nulo	Bajo	Normal	Alto-muy alto	
	36	7 (19,4%)	6 (16,7%)	14 (38,9%)	9 (25%)	
¿Le ha sucedido algún acontecimiento sexual en las últimas 4 semanas que haya podido influir en su vida sexual?		Sí	No			
	36	5 (13,9%)	31 (86,1%)			

Los resultados muestran que el 41,7 % respondió que su deseo sexual era normal y el 25 % muy alto. El 48,6 % refirió sentirse excitada la mayoría de las veces o casi siempre/siempre. El 50 % se ha sentido adecuadamente lubricada durante la actividad sexual casi siempre/siempre. El 80,6 % refiere no haber sentido dolor durante la actividad sexual. El 41,7 % no ha presentado dificultad para alcanzar el orgasmo y el 33,3 % algunas veces. El 83,3 % niega ansiedad anticipatoria ante la posibilidad de un encuentro sexual. Para el 63,9 % la satisfacción sexual ha sido alta o normal.

De manera que de manera descriptiva se observan tendencias de respuesta donde se observa una satisfacción sexual alta y una función sexual valorada positivamente por la mayor parte de mujeres encuestadas.

5. DISCUSIÓN

En nuestro país, las pacientes tienen pocos conocimientos acerca de la menopausia, sus tratamientos y cómo les puede afectar a su calidad de vida y a su salud. Este hecho es crucial, porque si no saben qué les ocurre y que tiene solución, difícilmente consultarán. De hecho, en el estudio COMEM (174), que fue un estudio diseñado para analizar lo que las mujeres pensaban acerca de los tratamientos de la menopausia y el conocimiento que tenían sobre ellos, y para el que se analizaron las respuestas de 2355 mujeres de todo el país a través de un cuestionario anónimo. Resultó que el 82,8% mostraron interés en la menopausia, el 42 % tenían conocimientos de THM, pero el 5,4 % no tenía conocimiento acerca de los tratamientos en la menopausia y el 5,1% creían que no había tratamientos para mejorar los síntomas de la menopausia. Es decir, muchas mujeres mostraron que la menopausia les preocupaba y muchas sabían que existen tratamientos. Sin embargo, sólo el 13,5 % relacionó los tratamientos de la menopausia, en concreto la terapia hormonal de la menopausia (THM), con la mejora de la sexualidad.

Si se compara qué saben las mujeres españolas en relación a la menopausia y sus tratamientos con lo que ocurre en otros países, podemos observar que existen diferencias. Como decía en el estudio COMEM(174) el 42 % tenían conocimientos de THM. En Bélgica desarrollaron un estudio con 600 mujeres postmenopáusicas y el 82 % sabían diferentes alternativas para tratar la menopausia, incluida la THM (175). En otro estudio, esta vez

realizado en EEUU por la Sociedad Norteamericana de Menopausia, el 80 % de las mujeres encuestadas refirieron tener conocimientos sobre THM (176). Esto muestra que las mujeres belgas y americanas saben más del doble sobre terapia hormonal de la menopausia que las españolas. Si nos vamos a otros lugares del planeta, estudios realizados en Brasil muestran un 60,2% de conocimiento de las mujeres.(177). En un estudio realizado en América Central este conocimiento alcanza un 72,8 %. (178) En España, país a medio camino entre Europa y América Latina, por las implicaciones históricas, geográficas y culturales, sorprendentemente, las mujeres tienen un menor conocimiento de la menopausia. España es un país con una muy baja prescripción de THM y con un importante descenso en el uso de THM desde la publicación de los estudios WHI y Million Women Study(179) Detrás de esta baja prescripción se encuentran la homonofobia secundaria a los resultados de dichos estudios. Homonofobia extendida entre profesionales y entre la población general. Por este motivo nuestro país presenta porcentajes tan bajos de conocimiento. Poca información y muy sesgada. En esta línea es interesante destacar que casi un tercio de las encuestadas en el estudio COMEM afirmó que no usaría THM a pesar del consejo médico, y la mayoría de ellas no lo haría por falta de información. La homonofobia, es decir las falsas creencias vuelven a estar detrás de este resultado. Estos resultados ya se han visto en otros estudios. (180) (181) (182)(183) (184) (185)

En relación a las falsas creencias, el estudio COMEM mostró que el aumento de peso y el cáncer de mama eran los principales miedos de las mujeres. El estado menopáusico, la edad avanzada, el uso de la atención médica privada, el lugar de residencia (más de 100.000 habitantes) y el alto nivel educativo se asociaron con una mayor probabilidad de identificar el cáncer de mama como un riesgo asociado con la THM, mientras que el uso de la salud pública la atención médica y el menor nivel educativo se asociaron con el aumento de peso como factor de riesgo identificado. En la literatura, el resultado adverso más frecuentemente asociado con la THM es el cáncer de mama, particularmente en los estudios realizados en los años posteriores a la publicación del ensayo WHI (138,177,186,187). En las encuestas realizadas previamente el aumento de peso generalmente no se incluyó como una opción en las encuestas de conocimiento sobre la menopausia de respuesta cerrada, lo que podría explicar por qué esto no se ha informado en la literatura hasta el momento. Sin embargo, no es un hallazgo sorprendente, ya que es

un motivo frecuente de consulta ginecológica, como ocurre con otros tratamientos hormonales como anticonceptivos. Por otro lado, el riesgo de trombosis asociado a la THM fue identificado por un bajo porcentaje de mujeres (18,9%), y estas mujeres en general tenían un mayor nivel educativo.

Uno de los tratamientos más usados para la menopausia en nuestro país es la fitoterapia, sin embargo, no tenemos datos al respecto, de lo que sí tenemos es en relación a los hábitos de vida saludable, como la práctica de ejercicio y la dieta rica en calcio, así como los suplementos de vitamina D. Ser postmenopáusicas y tener un nivel cultural elevado suelen estar asociados a mayor conocimiento sobre hábitos de vida saludable. Pero además de por el nivel sociocultural, también esto está influenciado por el ambiente cultural y geográfico. Por ejemplo, el 90 % de las mujeres asiáticas en un estudio realizado en China en 2015 (188) sabían que los cambios en el estilo de vida, la dieta y el ejercicio podían modificar sus síntomas climatéricos.

Cuando concretamos y nos centramos en la sexualidad los conocimientos que muestran nuestras mujeres no son mejores, en el estudio COMEM el 13,5 % sabían que la THM podía mejorar su sexualidad. Y ya sabemos, por otro estudio realizado en nuestro país que cuanto más conocimiento tienen las mujeres sobre sexualidad, mejores puntuaciones dan en indicadores de salud sexual (44) .

Revisando los resultados que hemos obtenido sobre el conocimiento sobre SGM, se observa que, de nuevo, las mujeres españolas tienen un bajo conocimiento acerca del propio concepto de SGM, así como de sus tratamientos. El síntoma más común entre todos ellos es la sequedad vaginal, con el estudio europeo EVES informando una prevalencia estimada de hasta el 90%. La dispareunia es menos prevalente (44-72%), pero es el síntoma más molesto (21,24,25,189) La sexualidad es el área más afectada, como lo indican las encuestas VIVA (65%) (189) y el estudio REVIVE estadounidense (23,24). En el estudio CLOSER, la reducción de la satisfacción sexual y la dispareunia son causas de disfunción sexual significativa (23). Sin embargo, en algunos de estos estudios, la atrofia vaginal no fue reconocida como una condición médica por varias mujeres, quienes sintieron que sus preocupaciones habían sido descartadas como una parte normal del envejecimiento

(24,25,176). Y, sin embargo, la mayoría de las mujeres en nuestra encuesta identificaron sequedad vaginal (74,3%); mientras que otras condiciones como disminución del deseo o disfunción sexual fueron menos reconocidas (44,8% y 29% respectivamente). Las actitudes de las mujeres hacia sus síntomas son muy variables y pueden depender de factores socioculturales e incluso de personalidad (23,24,135). Por ejemplo, según las encuestas REVIVE (24,25) las mujeres europeas parecen ser más conscientes del hecho de que la sequedad vaginal y la dispareunia son síntomas de la menopausia (53 %) que las mujeres estadounidenses (38 %).

Otro factor que podría estar asociado con la percepción de los síntomas de SGM es la comunicación con los médicos y la actitud de las mujeres en relación con plantear cuestiones en relación a SGM, es decir, si discuten los síntomas con su médico durante su consulta. Cuando preguntamos específicamente sobre la sexualidad en la menopausia, solo un número limitado de mujeres creía que la menopausia no afecta la sexualidad (13%). La mayoría (65%) pensaba que la menopausia disminuía el deseo sexual y casi la mitad (34,9%) reconocía el síntoma de dolor durante las relaciones sexuales. Según el estudio AGATA, el 78,7% de 913 pacientes con SGM nunca había sido preguntada por un profesional de la salud en relación a estos síntomas (190). La encuesta Women's EMPOWER Survey muestra resultados parecidos a los nuestros. Se trata de una encuesta basada en Internet de mujeres estadounidenses con síntomas de SGM(191). Ésta concluye que la mayoría de las mujeres conocían los tratamientos de venta libre (lubricantes o humectantes vaginales) pero sabían menos sobre opciones como los tratamientos locales con estrógenos. Otras encuestas evaluaron el conocimiento, el comportamiento y las actitudes asociadas con GSM; los autores valoraron los tratamientos que reciben las mujeres, su satisfacción y preocupaciones, pero a diferencia de el estudio COMEM-SGM no se investiga detalladamente el conocimiento de cada uno de los tratamientos existentes. (24,25,190,192,193). Este es un aspecto importante a tener en cuenta para que los pacientes elijan el tratamiento más adecuado según sus preferencias. Preferencias muy limitadas si no se les explica detalladamente cuáles son, ya que de manera inicial la mayoría sólo conocían los lubricantes.

La comunicación con el /la ginecólogo/a en relación a la sexualidad es particularmente interesante. La mayoría de las mujeres de nuestra muestra (66,4%) informaron que no discutieron el tema de la sexualidad con su ginecólogo. La causa de ello, según la mayoría de las mujeres (57,1%), fue porque su médico nunca les había preguntado. De acuerdo con este hallazgo, otros estudios han demostrado que las mujeres esperan que su ginecólogo inicie la conversación al respecto, y que estas mujeres tienen un fuerte deseo de obtener información médica precisa sobre SGM (191). En España se realizó un estudio para evaluar si abordar activamente la sexualidad en una consulta ginecológica con pacientes posmenopáusicas mejora el diagnóstico de problemas sexuales (194). Un total de 256 mujeres posmenopáusicas participaron en el estudio. De estos, el 12,1% informó de un problema sexual durante los primeros 5 minutos de la entrevista. La prevalencia de pacientes con problema sexual aumentó un 35,9% (de 12,1 a 48,0%) cuando se les preguntó sobre sexualidad después de 5 min de haber empezado la consulta ($p < 0,0001$). Estos hallazgos sugieren que los/las ginecólogos/as deberían reflexionar sobre este tema y considerar preguntar a todas las mujeres menopáusicas sobre la sexualidad. Detrás de esta falta de abordaje de la sexualidad en las consultas hay varios motivos. La falta de tiempo por visita y la presión asistencial son un motivo. Pero no olvidemos que la formación en Sexología Clínica hasta hace muy poco no estaba presente en las asignaturas de Medicina, y que todavía esta formación sigue sin estar presente. Son muy pocos los ginecólogos/as que tienen conocimientos básicos de Sexología Clínica y esto, tal y como decía Wagner en 2005 debe cambiar para cumplir con nuestro el Juramento Hipocrático(195) y con el cumplimiento de los Derechos Fundamentales que rigen por las Naciones Unidas o con la definición de salud sexual de la OMS, de las que hablaba en la introducción. Un estudio italiano publicado en 2021 concluye que la satisfacción de las mujeres analizadas con su sistema de salud es baja, lo que sugiere la necesidad de mejorar el conocimiento y la conciencia actuales sobre la menopausia(196). En nuestro país no hemos estudiado exactamente este ítem, pero dados los resultados que obtenemos y con lo se observa en la practica clínica habitual, no debemos estar muy lejos de lo que ocurre en Italia.

Se ha informado que los beneficios del tratamiento son transmitidos principalmente por profesionales de la salud, mientras que los riesgos se comunican a través de los medios de comunicación (197) Estudios previos realizados en nuestro país han señalado que la

mayoría de las fuentes de información sobre la menopausia son amigos, familiares o medios de comunicación, mientras que solo un pequeño porcentaje (15-25%) utiliza fuentes de información médicas (197–199). Los datos de nuestro estudio apuntan en otra dirección, ya que casi la mitad de las mujeres reportaron buscar información de profesionales de la salud (preferentemente especialistas en ginecología), en particular aquellas mujeres con mayor nivel educativo, de mayor edad o en la menopausia. Estos hallazgos parecen alentadores y confirman el hallazgo de un estudio previo realizado en nuestro país, que, además, encontró que se observaba una actitud más positiva hacia la menopausia cuando la mujer había recibido la información de un ginecólogo (200)

Esta comunicación con el profesional es importante porque de ello depende no sólo el conocimiento que la paciente extrae de la visita sino también la mejora en la adherencia a los tratamientos. Los tratamientos que hemos revisado son eficaces. Y, además, de manera indirecta, porque no existen estudios de comparación directa entre TEL, prasterona y ospemifeno, se puede decir que son equiparables. Lo que los hace diferentes es el perfil de paciente candidata. Como ya hemos visto, gran parte de la falta de eficacia de los tratamientos es la falta de adherencia. La adherencia y la persistencia a los tratamientos del SGM en nuestro medio es baja. Según el estudio REVIVE en la cohorte española el 40 % había dejado el tratamiento.

La falta de adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas se sitúa en torno al 50%. Es un problema importante en todo el mundo (201) y tiene consecuencias clínicas y económicas no despreciables y el SGM, como condición médica crónica que es, no es diferente.

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 adecuado(202).

Si nos centramos un momento en los datos obtenidos de la encuesta COMEM-SGM en las mujeres durante el confinamiento por la pandemia Covid19, los resultados son muy

desesperanzadores. Si ya partíamos de una baja adherencia, el confinamiento, aún consiguió disminuirla más. No existen estudios hasta la fecha que valoren la adherencia a los tratamientos para el SGM en la situación de confinamiento y cómo puede influir en ello la infección por el coronavirus, por lo que este es el primero publicado con este objetivo. Los motivos de abandono más relevantes y con resultados estadísticamente significativos fueron la disminución de la actividad sexual y la infección por Covid19. Así el abandono al tratamiento lo vimos en el 72,5 % de las mujeres entrevistadas. En el trabajo de Baquedano y col de 2020 en el que se valora el conocimiento de las mujeres en menopausia y el impacto del confinamiento sobre el uso de la THM, el resultado obtenido fue totalmente diferente: la adherencia al este tratamiento no se vio afectada, siendo casi del 85%. Se cree que la diferencia de resultados de ambos trabajos radica en un factor muy importante que está asociado al SGM y, por tanto, a sus tratamientos, pero no se relaciona de una manera directa con el uso de THM cuya indicación principal es la clínica vasomotora. Dicho factor no es otro que la actividad sexual. El principal motivo de abandono del tratamiento entre las pacientes estudiadas fueron los olvidos y la disminución en la actividad sexual. Los síntomas más molestos asociados al SGM son la sequedad vaginal y la dispareunia (203). Ambos son síntomas asociados a la actividad sexual. Parece obvio pensar que, si disminuye la actividad sexual, la necesidad de los tratamientos de SGM disminuye, justificando así, los olvidos y el abandono del tratamiento. La pandemia produjo cambios emocionales a todos los niveles: miedo al contagio, preocupaciones económicas, estrés. (204) En este contexto no es extraño una disminución de la actividad sexual. Un estudio italiano realizó un cuestionario a parejas convivientes durante el confinamiento. Una alta proporción de las mujeres participantes presentaron disminución del placer, la satisfacción, el deseo y la excitación. Las principales razones de estos cambios fueron la preocupación, la falta de privacidad y el estrés. Incluso participantes con altos niveles de resiliencia, presentaron afectación de su calidad de vida sexual. (205).

Como exponen Pereira López y colaboradores, durante la pandemia una de las principales medidas generalizadas ha sido el distanciamiento social, y eso incluye la limitación de los contactos sexuales, principalmente entre los no convivientes. En su revisión, los autores concluyen que la pandemia de coronavirus presenta obstáculos a la sexualidad de varias maneras para quienes no tienen una pareja sexual estable, por lo que resulta normal

sentirse perturbado e inseguro frente a la amenaza de contagio durante el contacto sexual. (206).

Un estudio realizado en China incluyendo 967 participantes mostró que el 22% de los participantes (n = 212) informaron una disminución en el deseo sexual; 41% (n = 396) experimentó una disminución en la frecuencia de las relaciones sexuales y el 31% (n = 298) informó un deterioro en las relaciones de pareja durante la pandemia. (207).

El mantenimiento de una vida sexual saludable está directamente relacionado con el nivel de salud y la calidad de vida que percibe el ser humano (206) . Por este motivo se cree necesario profundizar en la vulva y su importancia dentro del SGM. Si hablamos de la vulva, el dolor vulvar asociado a atrofia es el síntoma que causa más molestia y que mayor impacto produce a nivel general en la salud, pero también a nivel psicológico y sexual, afectando a la calidad de vida de las mujeres afectadas (24–26)

El dolor vulvar asociado a atrofia se debe distinguir de otros tipos de vulvodinia y deberemos sospechar en aquellas mujeres que no responden a los tratamientos locales o a THM. El manejo de este proceso es un reto ya que no se dispone ni de herramientas para el manejo (como sí ocurre en el SGM en general) ni tampoco existen demasiados estudios que lo hayan estudiado a pesar el grave impacto en su calidad de vida y sus experiencias sexuales (26).

Una de las grandes limitaciones encontradas al realizar esta revisión sobre la vulva y en concreto el dolor vulvar asociado a atrofia ha sido que no ha sido posible realizar un metaanálisis por la gran heterogenicidad de los estudios revisados. Los estudios revisados en muchos casos, no permiten definir la severidad del dolor vulvar asociado a atrofia o no han utilizado los mismos escores diagnósticos. La mayoría presentaron tamaños muestrales muy pequeños, con pérdidas no despreciables. Salvo la excepción del ensayo clínico controlado presentado sobre el uso de ospemifeno (167), la calidad de los estudios analizados era baja o muy baja. Así que se necesitan más y mejores estudios para dar un grado de recomendación mejor. Aún así el tratamiento con ospemifento, andrógenos

locales, estrógenos, prasterona y laser CO2 pueden ser alternativas a tener en cuenta en las pacientes que nos consulten por clínica compatible con dolor vulvar asociado a atrofia.

Otro reto a superar es el manejo del SGM en las pacientes con cáncer de mama. Como hemos visto de todos los tratamientos farmacológicos revisados, sólo ospemifeno tiene recogido en ficha técnica la indicación(99), pero condicionada a haber finalizado todos los tratamientos. El impacto del diagnóstico, los tratamientos con tamoxifeno o IA, así como la quimioterapia, provocan síntomas de SGM desde el principio del tratamiento(208). Sin olvidar el impacto del propio diagnóstico sobre la sexualidad(127). Por otro lado, sabemos que el uso de estrógenos locales a dosis bajas y durante tiempo limitado no ha mostrado hasta el momento aumento de recidiva o cambios en la mortalidad, ni alteración tampoco sobre la acción de tamoxifeno o sobre la de los IA, pero siguen faltando estudios para hacer recomendaciones más robustas(131). Existen estudios que han analizado esta seguridad y muestran resultados esperanzadores, por ejemplo, se reclutaron 61 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y se observó que el gel vaginal de estriol al 0,005 % mostró eficacia para mejorar los síntomas y signos de atrofia vulvovaginal. Estos resultados, junto con las oscilaciones mínimas en los niveles hormonales a lo largo del tratamiento, respaldan el uso de gel vaginal de estriol al 0,005 % como una opción de tratamiento para la atrofia vulvovaginal en mujeres con cáncer de mama que reciben IA(129). Si bien es un estudio con un tamaño muestral pequeño, abre la puerta a seguir investigando. En 2012 se publicó un estudio de cohortes con 13479 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y que recibían IA o tamoxifeno. Se les administró estrógenos locales a 271 de las mujeres reclutadas y no se observó aumento de riesgo de recurrencia comparada con las no tratadas con estrógenos locales ni en el grupo de IA ni en el grupo de tamoxifeno(209). Para estas pacientes es muy importante el desarrollo de alternativas no hormonales, a pesar de que probablemente las contraindicaciones fueran diferentes si existieran estudios con tamaños muestrales mayores y estudios a largo plazo que lo respaldasen. Sea como fuere, a día de hoy estas mujeres necesitan tratamientos y la ginecología regenerativa se convierte en una alternativa segura y eficaz. A pesar de la falta de evidencia de alta calidad, la práctica clínica diaria muestra resultados muy positivos. Esto ocurre por ejemplo en el estudio de Cruz y colaboradores (121). Este estudio compara con un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo el efecto de laser fraccionado de CO2 sobre el tratamiento de la

atrofia vaginal y lo compara con estriol tópico. Los resultados muestran no inferioridad del tratamiento con laser CO2 fraccionado y un resultado que sorprende es la mejora mayor cuando estas dos terapias se combinan. Existen estudios descriptivos sobre el efecto del laser fraccionado CO2 en la mejora de la función sexual y los síntomas más molestos del SGM: sequedad vaginal y dispareunia en mujeres con cáncer de mama. Los resultados son buenos y se observan importantes mejorías que, sin estos tratamientos, no se conseguirían (210,211) Por lo que seguir investigando en esta línea de terapias, no sólo con laser, abrirá la puerta a la mejora de muchas más pacientes. Además, conseguir estudios con mejor evidencia científica podrá abrir la puerta a que estos tratamientos estén disponibles dentro del sistema nacional de salud, ya que la limitación económica es muy relevante.

En relación a las limitaciones económicas, es importante destacar que sólo está financiado por el sistema nacional de salud un estriol a dosis bajas (0,005%) y de manera condicionada a tener diagnóstico de enfermedad autoinmune. El resto de tratamientos: los demás TEL, prasterona y ospemifeno, no lo están (98,114). Si pensamos en el coste que estos tratamientos pueden suponer y sumamos el coste que tienen los hidratantes y los lubricantes, podemos entender que aquí existe otra limitación para conseguir mejorar la adherencia. Esta limitación es el precio. Muchas mujeres no pueden hacer frente a lo que implica un tratamiento para el SGM y lo dejan de usar y aunque es algo que no está publicado, lo vemos en la consulta clínica a diario. A modo de reflexión deberíamos pensar en lo que ocurre con las disfunciones sexuales masculinas. La más conocida, la disfunción eréctil, se trata con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, tratamiento que tiene productos de marca y productos genéricos financiados por el sistema nacional de salud. Si hasta el 90 % de las pacientes que vemos en consulta de ginecología presentan síntomas de SGM y estos síntomas afectan a la sexualidad, por lo que estamos hablando de una disfunción sexual. Si los tratamientos no están financiados, imaginemos cuantas pacientes se quedan sin tratar. De manera que estamos otra vez delante de otra limitación en el tratamiento del SGM, la equidad. Las autoridades sanitarias invierten poco en la calidad de vida de las mujeres a partir de la menopausia y sitúa a la mujer en una situación discriminatoria frente al hombre.

Otra situación complicada en términos de medir la calidad asistencial en relación al SGM, es la orientación sexual de las mujeres. Tras la revisión realizada, es la primera vez que se

practica un estudio en MSM para conocer el impacto de la menopausia sobre su sexualidad. Como ya se ha visto, muchos estudios han analizado la prevalencia y el impacto del SGM pero hasta ahora ninguno lo había hecho desde una visión no heteronormativa. De hecho, para aconsejar a MSM, extrapolábamos las recomendaciones de los estudios realizados en mujeres potencialmente heterosexuales.

Contrariamente a lo apuntado en los trabajos referidos, en este estudio no se ha observado el impacto del SGM sobre la función y satisfacción sexual. Probablemente por la edad más joven de las pacientes analizadas (51 años de media). Aunque también puede ser resultado de prácticas sexuales no centradas en el coito. Hasta el 36,1 % de las pacientes entrevistadas no tenían actividad sexual que incluyese la penetración, de manera que la dispareunia no fue tan limitante, siendo la vulva la que cobra más relevancia. Sólo 5,6 % refirió dolor con la penetración. Y aunque por la limitación del tamaño muestral no se ha podido hacer una comparación estadística entre este estudio y lo observado en otros publicados, se observa un grado de satisfacción sexual elevado. Esta observación coincide con lo que otros estudios (173) en los que, al comparar satisfacción sexual entre grupos con diferente orientación sexual, entre la población homosexual se encuentran mejores resultados. Y esto rompe un termino acuñado en los 80 que es el “lesbian bed death” (212), con el que se describía una creencia basada en que las mujeres lesbianas no tenían actividad sexual al compararlas con parejas heterosexuales u homosexuales hombres.

Respecto a si la orientación sexual pudo limitar el trato recibido por las mujeres en las consultas, resulta llamativo que apenas una cuarta parte reconociera que sí y 43,3 % afirmó que no. Estos datos están sujetos al sesgo derivado del número bajo de encuestas, o a la confianza en su especialista habitual que reduce la barrera observada en otros estudios (213–217). Es cierto que al tener una muestra tan reducida de mujeres existe un sesgo debido a que son mujeres que acuden al ginecólogo (alrededor del 70 % habían acudido en el último año) y que además proceden de consultas donde se sienten cómodas.

En lo concerniente a la auto-definición de las mujeres encuestadas, hasta el 25 % no se encuadran en ninguno de los grupos descritos. Definiéndose en casi su totalidad como mujer lesbiana o bisexual, o sea, realmente cis. Probablemente exista aún un gran desconocimiento alrededor de la propia terminología acuñada sobre las cuestiones de

identidad de género y a pesar que se siguió las recomendaciones de las principales asociaciones LGTBQ+ estatales, este uso del lenguaje todavía no está extendido en toda la sociedad. Es cierto que se debe hablar de género de una forma no excluyente, intentando ser lo más respetuosos posible con todas las opciones, pero no se debe caer en el error de usar un lenguaje que sólo entiende una minoría, porque de ello depende una buena comunicación. Esto ha ocurrido precisamente en nuestro estudio, un 25 % de las participantes no entendieron los términos, cis, trans i no binario.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran un reducido número de encuestas a pesar de haberse reclutado mujeres de 2 centros y de haber contactado con varias asociaciones LGTBQ+, de haber hecho campañas a través de las redes sociales y medios de comunicación. Además, la media de edad de las mujeres encuestadas (51,5 años) es baja para esperar problemas de índole genitourinaria. En otras publicaciones previas (213–217) se exponen que existe una generación de MSM que, por diferentes motivos, no acuden a los sistemas sanitarios. Dificultad de acceso, rechazo a su orientación sexual, falsa creencia de no necesitar el cribado poblacional por precisamente no tener relaciones sexuales con hombres y, sobretodo, rechazo de un sistema que históricamente ha dado una visión patológica a su orientación sexual. Por todo ello, pensamos que existe un grupo de MSM que no se atiende correctamente en nuestros sistemas sanitarios. Según un estudio observacional realizado en España, el 6,5 % de la población estudiada se declara homosexual (9,8 % hombres vs 4,3 % mujeres, $p < 0,001$) (218) Otro estudio similar estima que el 6,9 % de la población española es homosexual (6,6 % hombres y 7,3 % mujeres). Las connotaciones socioculturales e históricas de nuestro país, condicionan aún mucho que las mujeres homosexuales no declaren su orientación sexual y/o de género, más conforme aumenta su edad (172)

Por otro lado, otra dificultad que os encontrada en la difusión del estudio fue una resistencia dentro de las organizaciones LGTBQ+ para hacer difusión de un proyecto que ellas consideraron transfóbico porque nuestro interés no estaba puesto en las mujeres trans y esto podía generar una situación de discriminación contra el colectivo trans. Tal fue la sorpresa, pero a la vez, el interés, que se decidió incorporar la definición trans en el cuestionario, para que ninguna mujer se sintiera discriminada. Sin embargo, esto no fue

suficiente y como en la definición del proyecto no se especificaba que también se estudiaría el impacto de la menopausia sobre la mujer trans, directamente rechazaron su apoyo al proyecto y no hicieron difusión. Esto pone encima de la mesa varias cuestiones para reflexionar. Está claro que la transexualidad importa y además el proyecto coincidió en el tiempo con la presentación de la ley trans en el Congreso de los Diputados y en todos los medios de comunicación. Con el consiguiente impacto en la sociedad, por las distintas posiciones tanto a favor como en contra. Lo que pone de manifiesto que muchas veces los medios de comunicación ayudan, pero otras veces, dificultan la investigación. Otro tema a tener en cuenta es el poco conocimiento sobre la menopausia y su impacto en la sexualidad por parte de este colectivo, que como hemos visto es el mismo que la población general. También llama la atención que un colectivo tan cercano a la transexualidad y tan sensible no conozca y no entienda las implicaciones de los tratamientos hormonales en este grupo de personas, porque si conocieran lo que implica, se hubiese entendido mejor el objetivo del estudio, que no era otro que visualizar a la mujer lesbiana dentro de la consulta de ginecología y analizar qué impacto tenía la menopausia sobre su calidad de vida y su sexualidad. Por diferentes motivos dentro y fuera del colectivo LGTBIQ+, la mujer lesbiana sigue silenciada y sigue sin poder acceder a una asistencia médica adecuada a sus necesidades. Y aunque este estudio muestra detalles importantes para conocerlas mejor: Como el tipo de prácticas sexuales, donde la penetración vaginal aparece en la mitad de las encuestadas. La importancia que se le da a la sexualidad dentro del colectivo, recordemos que se declararon sexualmente activas más del 80 % de las encuestadas. O el grado de satisfacción sexual, que es en la mayoría de ellas, medio-alto. Sigue haciendo falta continuar trabajando.

Para finalizar, otra dificultad que se ha observado durante este proyecto es que no se dispone de un cuestionario validado en español que permita medir, por un lado, la gravedad de la afectación del SGM, por otro lado, permita medir de manera objetiva el efecto de los tratamientos. Esto es una limitación porque por ejemplo cuando queremos medir el impacto que tiene el climaterio sobre la calidad de vida, disponemos de la Escala Cervantes de calidad de vida. Esta escala está validada en su forma inicial, pero también en su versión breve (219) Además, recientemente se acaban de publicar sus curvas de normalidad, de

manera que podemos medir dónde se sitúa una paciente en particular al inicio del tratamiento y cómo se modifica su calidad de vida con el uso del mismo. (220).

Si bien es cierto que podríamos utilizar la Escala Cervantes reducida para este fin, utilizando los dominios que hacen referencia a la sexualidad y podría ser una herramienta para medir el impacto en calidad de vida. Pero si queremos ser concretos y medir el impacto no sólo a nivel general, sino también en vulva, en sintomatología urinaria, efectos sobre la sexualidad y sobre la emoción e incluso sobre la relación de la mujer afectada con su ambiente social, necesitamos una herramienta concreta. Por ello se propone una línea de investigación derivada de esta tesis doctoral: la creación de un cuestionario validado en nuestra lengua y específico para SGM.

Otra limitación que observamos cuando se repasó los tratamientos y se hizo el algoritmo de tratamiento del SGM fue la enorme heterogeneidad existente en los estudios sobre ginecología regenerativa. La ginecología regenerativa representa una alternativa nada despreciable porque permite mejorar en términos de adherencia, por su efecto a largo plazo y porque representa una alternativa para mujeres que no pueden utilizar tratamientos hormonales, como las mujeres con cáncer de mama, de lo que ya se ha hablado. Sin embargo, no hay estudios de alta o moderada calidad, no existen estudios aleatorizados, controlados con placebo y a largo plazo que evalúen la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos existentes. Si bien sobre láser CO₂ y erbio existen más estudios y algunos son comparativos con placebo como por ejemplo el trabajo de Cruz y colaboradores (121), pero donde el tamaño muestral es pequeño, 45 mujeres estudiadas. Si observamos lo publicado en relación con otras tecnologías u otros tratamientos, esta situación es peor, por ejemplo, los tratamientos inyectables o técnicas como la radiofrecuencia. Por lo que también se observa que una línea de trabajo muy interesante derivada de esta tesis doctoral sería la de diseñar y desarrollar estudios de alta calidad con estos tratamientos con el objetivo de producir la suficiente evidencia como para que se conozca bien qué eficacia y eficiencia presentan, que se presumen buenas, pero sobre todo para que las autoridades sanitarias las contemplen como posibles alternativas a valorar en nuestro sistema sanitario nacional de salud.

6. PROPUESTAS DE MEJORA DEL ABORDAJE DEL SGM

Para mejorar la asistencia médica de las mujeres durante el climaterio en relación al SGM se proponen las siguientes estrategias:

- La actitud del profesional sanitario que trate a estas mujeres debe ser proactiva, no discriminativa, debe valorar los síntomas más importantes y realizar un abordaje desde un punto de vista biopsicosocial, situando a la mujer en el centro de la decisión terapéutica.
- Proporcionar formación a los profesionales de la salud que atienden a estas mujeres. No sólo del ámbito de la Ginecología, también Atención Primaria, Farmacia, Fisioterapia, Enfermería, Psicología. Con una formación transversal para que a la paciente le llegue el mismo mensaje.
- Los profesionales de la salud, en concreto Ginecólogos/as deben proporcionar la información necesaria a las mujeres para que puedan tomar las decisiones oportunas en el manejo de su calidad de vida. Valorar positivamente proporcionar esta información más allá de la consulta. Las redes sociales y medios de comunicación, origen de los mensajes erróneos, podrían ser herramientas útiles para esta tarea.
- La formación en Sexología Clínica por parte del personal sanitario es crucial para hacer una correcta práctica clínica en todos los ámbitos de la Salud, pero concretamente en la atención a la mujer en el climaterio.
- Para cumplir el principio de equidad de la asistencia sanitaria de la mujer en la menopausia, los tratamientos del SGM deberían estar financiados por el Sistema Nacional de Salud.
- El Sistema Nacional de Salud debería valorar la financiación de tratamientos de Ginecología Regenerativa, concretamente laser CO2 fraccionado o erbio en casos seleccionados de afectación severa de SGM en mujeres con contraindicación para las intervenciones farmacológicas. Concretamente las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama.

7. CONCLUSIONES

Los tratamientos farmacológicos para el SGM: terapia estrogénica local, prasterona y ospemifeno, son tratamientos eficaces para la corrección de los principales síntomas: sequedad vaginal y dispareunia, con un correcto perfil de seguridad. La recomendación de uso según la metodología GRADE es fuerte, a favor (Menoguía SGM).

Los tratamientos con laser, aunque muestran resultados positivos, carecen de evidencia científica de calidad. Su recomendación es a favor, pero condicionada (Menoguía SGM).

La terapia secuencial empoderada del SGM asegura un correcto abordaje de los síntomas del SGM, basado en las necesidades de la mujer en cada momento y situando a la mujer en el centro de la decisión terapéutica (Menoguía SGM).

La adherencia a los tratamientos está supeditada a la actividad sexual. Momentos de crisis como la pandemia por Covid19, muestran muy bajas adherencias al tratamiento por disminución de la actividad sexual (Estudio COMEM-SGM).

La dispareunia es de los síntomas más relevantes, más referenciados y de mayor dificultad en el manejo del SGM (Revisión sistemática del dolor vulvar asociado a atrofia y posicionamiento terapéutico).

El dolor vulvar asociado a atrofia es una de los motivos principales de dispareunia. Existen varias opciones de tratamiento: prasterona, estrógenos locales, andrógenos, laser CO2 y ospemifeno, sólo en combinación con laser CO2. Parece que el ospemifeno presenta una mayor evidencia científica (Revisión sistemática del dolor vulvar asociado a atrofia y posicionamiento).

Los conocimientos sobre SGM de las mujeres de nuestro país son bajos, con ideas erróneas y con pocos conocimientos sobre los posibles tratamientos (Estudio COMEM-SGM).

Las mujeres de nuestro país esperan que sean sus especialistas en Ginecología los que las informen sobre la menopausia, su impacto en la calidad de vida y los tratamientos. (Estudio COMEM-SGM).

Existe resistencia al uso de los tratamientos hormonales entre las mujeres de nuestro país por miedo al cáncer de mama y al aumento de peso (Estudio COMEM-SGM).

Con el proyecto Scarlet se ha descubierto que la vulva no es el único objetivo a tratar en este grupo de mujeres que tienen sexo con mujeres, porque más de la mitad mantiene relaciones sexuales vía vaginal.

La satisfacción sexual de las MSM es alta, y el impacto de la menopausia en relación a los síntomas locales, leve. Hacen falta más estudios para conocer mejor a este grupo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. La Declaración Universal de Derechos Humanos. Naciones Unidas [Internet]. Naciones Unidas . 1948 [cited 2022 Apr 16]. Available from: https://www.ohchr.org/sites/default/files/UDHR/Documents/UDHR_Translations/spn.pdf
2. WHO. Official Records of the World Health Organization, N° 2, p. 100. Official Records of the World Health Organization. 1948. p. 100.
3. Organización Mundial de la Salud. Salud sexual . 2006.
4. World Health Organization. 1994. Research on the menopause in the 1990s. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1994;
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Apr;97(4):1159–68.
6. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010 Oct 7;13(5):419–28.
7. Reynolds RF, Obermeyer CM. Age at natural menopause in Spain and the United States: Results from the DAMES project. *American Journal of Human Biology*. 2005 May;17(3):331–40.
8. Martin KA, Manson JE. Approach to the Patient with Menopausal Symptoms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Dec 1;93(12):4567–75.
9. ROBINSON G. Cross-Cultural Perspectives on Menopause. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1996 Aug;184(8):453–8.
10. Labrie F. Adrenal Androgens and Intracrinology. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2004 Nov;22(04):299–309.
11. Toran-Allerand CD, Singh M, Sétáló G. Novel Mechanisms of Estrogen Action in the Brain: New Players in an Old Story. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1999 Apr;20(2):97–121.

12. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and Actions of Estrogens. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jan 31;346(5):340–52.
13. SUMINO H, ICHIKAWA S, ABE M, ENDO Y, NAKAJIMA Y, MINEGISHI T, et al. Effects of Aging and Postmenopausal Hypoestrogenism on Skin Elasticity and Bone Mineral Density in Japanese Women. *Endocrine Journal*. 2004;51(2):159–64.
14. Schneider HPG, Birkhäuser M. Quality of life in climacteric women. *Climacteric*. 2017 May 4;20(3):187–94.
15. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1362–87.
16. INE 2013.
17. Constantine GD, Graham S, Clerinx C, Bernick BA, Krassan M, Mirkin S, et al. Behaviours and attitudes influencing treatment decisions for menopausal symptoms in five European countries. *Post Reproductive Health*. 2016 Sep 23;22(3):112–22.
18. Faubion SS, Kingsberg SA, Clark AL, Kaunitz AM, Spadt SK, Larkin LC, et al. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2020 Sep 1;27(9):976–92.
19. Hardy C, Thorne E, Griffiths A, Hunter MS. Work outcomes in midlife women: the impact of menopause, work stress and working environment. *Women's Midlife Health*. 2018 Dec 9;4(1):3.
20. Baquedano L, Fasero M, Gabasa L, Coronado P, Presa J, Mendoza N. What do Spanish women know about menopause? COMEM study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022 Jan 12;1–7.
21. Palacios S, González SP, Fernández-Abellán M, Manubens M, García-Alfaro P, Prieto CA, et al. Impact Of Vulvovaginal Atrophy Of Menopause In Spanish Women: Prevalence And Symptoms According To The EVES Study. *Sexual Medicine*. 2019 Jun;7(2):207–16.
22. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2014 Oct;21(10):1063–8.

23. Nappi RE, Mattsson LÅ, Lachowsky M, Maamari R, Giraldi A. The CLOSER survey: Impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas*. 2013 Aug;75(4):373–9.
24. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: Findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) Survey. *The Journal of Sexual Medicine*. 2013 Jul;10(7):1790–9.
25. 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.
26. 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.
27. Sánchez-Borrego R, Manubens M, Navarro MC, Cancelo MJ, Beltrán E, Duran M, et al. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Maturitas*. 2014 Jun;78(2):146–50.
28. DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakina 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. *Journal of Women's Health*. 2015 Sep;24(9):713–22.
29. Graziottin A. Vaginal biological and sexual health – the unmet needs. *Climacteric*. 2015 Oct 2;18(sup1):9–12.
30. 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.
31. 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.

32. Johnston SL. Pelvic floor dysfunction in midlife women. *Climacteric*. 2019 May 4;22(3):270–6.
33. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005 Nov;52:46–52.
34. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001 Dec;185(6):1325–31.
35. 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.
36. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, Baccaro LFC, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2016 Jul;23(7):792–8.
37. 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.
38. 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. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2019;11(11):745–59.
39. 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. *Sexual Medicine Reviews*. 2018 Oct;6(4):558–71.
40. Sanchez-Borrego R, Molero F, Castaño R, Castelo-Branco C, Honrado M, Jurado AR, et al. Spanish consensus on sexual health in men and women over 50. *Maturitas*. 2014 Jun;78(2):138–45.
41. Thornton K, Chervenak J, Neal-Perry G. Menopause and Sexuality. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015 Sep;44(3):649–61.

42. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: Prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas*. 2009 Jun;63(2):138–41.
43. Nappi RE. New attitudes to sexuality in the menopause: clinical evaluation and diagnosis. *Climacteric*. 2007 Jan 3;10(sup2):105–8.
44. Cornellana MJ, Harvey X, Carballo A, Khartchenko E, Llaneza P, Palacios S, et al. Sexual health in Spanish postmenopausal women presenting at outpatient clinics. *Climacteric*. 2017 Mar 4;20(2):164–70.
45. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288.
46. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W, Simmons C, Clemons M. Should Urogenital Atrophy in Breast Cancer Survivors Be Treated with Topical Estrogens? *The Oncologist*. 2008 Mar 1;13(3):222–31.
47. 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. *Clinical Breast Cancer*. 2017 Dec;17(8):611–7.
48. 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://aeem.es/download/la-mayoria-de-mujeres-sufre-los-sintomas-de-la-menopausia-sin-recibir-ningun-tratamiento-para-combatirlos/>.
49. Crandall CJ, Zheng Y, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM, et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density. *Menopause*. 2009 Mar;16(2):239–46.
50. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R, et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016 Jun 17;11(6):e0157417.
51. Cagnacci A, Gambera A, Bonaccorsi G, Xholli A. Relation between blood pressure and genito-urinary symptoms in the years across the menopausal age. *Climacteric*. 2022 Jan 20;1–6.

52. 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 AEEM. Primera edición 2020.
53. Baquedano Mainar L, Sánchez Méndez S, Dieste Pérez P, Hernández Aragón M, Mendoza Ladrón de Guevara N, Baquedano L, et al. Women's knowledge about the genitourinary syndrome of menopause: adherence to its treatments in the COVID-19 era in a sample of them: COMEM-GSM study. *BMC Women's Health*. 2021 Dec 30;21(1):398.
54. Sánchez S, Baquedano L, Mendoza N. Treatment of vulvar pain caused by atrophy: a systematic review of clinical studies. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2021;48(4):800.
55. Sánchez S, Baquedano L, Cancelo MJ, Jurado AR, Molero F, Nohales F, et al. Managing vulvar and vestibular pain in postmenopausal women: recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Medicos de Atención Primaria y Federación Española de Sociedades de Sexología. *Gynecological Endocrinology*. 2022 Mar 4;38(3):263–6.
56. GRADE home [Internet]. [cited 2020 Feb 7]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
57. Alonso-Coello P, Solà I, Ferreira-González I. Formulating Recommendations With GRADE: A Matter of Confidence. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2013 Mar;66(3):163–7.
58. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011 Apr;64(4):401–6.
59. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013 Jul;66(7):726–35.

60. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Dec;215(6):704–11.
61. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995 Dec;22:S1–5.
62. Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-López FR, et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas*. 2016 Jul;89:63–72.
63. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000 May 15;61(10):3090–6.
64. Dumoulin C, Pazzoto Cacciari L, Mercier J. Keeping the pelvic floor healthy. *Climacteric*. 2019 May 4;22(3):257–62.
65. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016 Mar 3;19(2):151–61.
66. 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.
67. 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. *The Journal of Sexual Medicine*. 2011 Jan;8(1):202–12.
68. Stute P. Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief? *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013 Dec 1;288(6):1199–201.
69. 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 Reproductive Health*. 2019 Jun 24;25(2):100–8.

70. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016 Sep;91:42–50.
71. 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*. 2019 Jun;26(6):643–52.
72. Kuzmenko A v, Kuzmenko V v, 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]. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)*. 2019 Jul;(3):66–71.
73. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *International Journal of Women's Health*. 2018 Jul;Volume 10:387–95.
74. Rahn DD, Carberry C, Sanses T v., Mamik MM, Ward RM, Meriwether K v., et al. Vaginal Estrogen for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Dec;124(6):1147–56.
75. 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):e0136265.
76. 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;26(4):431–53.
77. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Aug 31;
78. 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.

79. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality. *Human Reproduction*. 2016 Apr;31(4):804–9.
80. SHIFREN JL. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2018 Sep;61(3):508–16.
81. Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, Vázquez JC, Solá I, Cano A. Eligibility criteria for menopausal hormone therapy (MHT): A consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. Research protocol. *Maturitas*. 2021 Jun;148:14–7.
82. [https://cima.aemps.es/cima/ dochtml/ft/1171255001/FT_1171255001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171255001/FT_1171255001.html).
83. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017 Nov;24(11):1246–56.
84. 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.
85. 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;25(7):837–47.
86. 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. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014 Aug;11(8):1949–61.
87. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, Martel C, Archer DF, Utian WH. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause*. 2017 Jun;24(6):702–12.

88. 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. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005 Jul;96(2):201–15.
89. Mendoza N, Carrión R, Mendoza-Huertas L, Jurado AR. Efficacy and Safety of Treatments to Improve Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Breast Care*. 2020;15(6):599–607.
90. 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.
91. 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;22(9):950–63.
92. 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. *The Journal of Sexual Medicine*. 2015 Dec;12(12):2401–12.
93. 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. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2016 Jan 1;25(3).
94. 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.
95. 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.
96. 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.

97. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *Journal of Women's Health*. 2020 Jan 1;29(1):57–64.
98. Ministerio de Sanidad. Informe de posicionamiento terapéutico de prasterona . <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-prasterona-Intrarosa.pdf?x61620>).
99. Agencia Española del Medicamento. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114978002/FT_114978002.html.
100. Bachmann GA, Komi JO. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2010 May;17(3):480–6.
101. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2013 Jun;20(6):623–30.
102. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen 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.
103. 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;121:86–92.
104. 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? *Gynecological Endocrinology*. 2018 Aug 3;34(8):666–9.
105. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2014 Apr 23;17(2):173–82.
106. 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;26(9):994–1001.
107. 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.
 108. 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 Jun;26(6):611–21.
 109. 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;121:93–100.
 110. Cai B, Simon J, Villa P, Biglia N, Panay N, Djumaeva S, et al. No increase in incidence or risk of recurrence of breast cancer in ospemifene-treated patients with vulvovaginal atrophy (VVA). *Maturitas*. 2020 Dec;142:38–44.
 111. 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. *Journal of Menopausal Medicine*. 2018;24(1):1.
 112. Nordstrom BL, Cai B, de Gregorio F, Dhalwani N, Fraeman KH, Yoshida Y, et al. Incidence of venous thromboembolism among postmenopausal women prescribed ospemifene, selective estrogen receptor modulators for noncancer indications, or untreated vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2020 Aug;27(8):864–71.
 113. 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.

114. Ministerio de Sanidad. Informe de posicionamiento terapéutico de ospemifeno .
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ospemifeno-Senshio.pdf?x43061> .
115. Eshtiaghi P, Sadownik LA. Fact or Fiction? Adipose-Derived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2019 Jan;23(1):65–70.
116. Kim SH, Park ES, Kim TH. Rejuvenation Using Platelet-rich Plasma and Lipofilling for Vaginal Atrophy and Lichen Sclerosus. *Journal of Menopausal Medicine*. 2017;23(1):63.
117. Rabley A, O’Shea T, Terry R, Byun S, Louis Moy M. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Current Urology Reports*. 2018 Oct 17;19(10):83.
118. Adelman MR, Tsai LJ, Tangchitnob EP, Kahn BS. Laser technology and applications in gynaecology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013 Apr 3;33(3):225–31.
119. Dafforn TR, Della M, Miller AD. The Molecular Interactions of Heat Shock Protein 47 (Hsp47) and Their Implications for Collagen Biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Dec;276(52):49310–9.
120. Pagano T, de Rosa P, Vallone R, Schettini F, Arpino G, Giuliano M, et al. Fractional microablative CO2 laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. *Menopause*. 2018 Jun;25(6):657–62.
121. 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 Jan;25(1):21–8.
122. 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 CO 2 Laser. *Sexual Medicine Reviews*. 2017 Oct;5(4):486–94.

123. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*. 2014 Aug 5;17(4):363–9.
124. 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 Mar 4;18(2):219–25.
125. Vanhove GF, Schapiro JM, Winters MA, Merigan TC, Blaschke TF. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA*. 1996 Dec 25;276(24):1955–6.
126. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009 Jun;41(6):342–8.
127. Mendoza N, Carrión R, Mendoza-Huertas L, Jurado AR. Efficacy and Safety of Treatments to Improve Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Breast Care*. 2020;15(6):599–607.
128. Mendoza N, Molero F, Criado F, Cornellana MJ, González E. 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;105:126–31.
129. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, et al. 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 May;27(5):526–34.
130. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2013 Sep;20(9):888–902.
131. 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. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2017 Apr 31;9(4):269–85.

132. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Beltrán E, Comino R, Allué J, Castelo-Branco C, et al. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas*. 2013 Jul;75(3):294–300.
133. 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.
134. 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.
135. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence. *Medical Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.
136. Bornstein J, Preti M, Simon JA, As-Sanie S, Stockdale CK, Stein A, et al. Descriptors of Vulvodynia: A Multisocietal Definition Consensus (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, the International Society for the Study of Women Sexual Health, and the International Pelvic Pain Society). *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2019 Apr;23(2):161–3.
137. Lewis FM. Vulval symptoms after the menopause – Not all atrophy! *Post Reproductive Health*. 2015 Dec 29;21(4):146–50.
138. Palacios S. Expression of androgen receptors in the structures of vulvovaginal tissue. *Menopause*. 2020 Nov;27(11):1336–42.
139. 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. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2019;11(11):745–59.
140. Song YB, Hwang K, Kim DJ, Han SH. Innervation of Vagina: Microdissection and Immunohistochemical Study. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2009 Mar;35(2):144–53.

141. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Current Medical Research and Opinion*. 2019 Jun 3;35(6):1011–8.
142. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015 Nov;82(3):308–13.
143. Rosen NO, Bergeron S, Pukall CF. Recommendations for the Study of Vulvar Pain in Women, Part 1: Review of Assessment Tools. *The Journal of Sexual Medicine*. 2020 Feb;17(2):180–94.
144. Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sexual Medicine Reviews*. 2018 Jul;6(3):384–95.
145. Thomas HM, Bryce CL, Ness RB, Hess R. Dyspareunia is associated with decreased frequency of intercourse in the menopausal transition. *Menopause*. 2011 Feb;18(2):152–7.
146. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, Bergeron S, Pukall C, Zolnoun D, et al. 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016 Apr;13(4):607–12.
147. Basson R. Sexual Function of Women with Chronic Illness and Cancer. *Women's Health*. 2010 May 1;6(3):407–29.
148. Kao A, Binik YM, Amsel R, Funaro D, Leroux N, Khalifé S. Biopsychosocial Predictors of Postmenopausal Dyspareunia: The Role of Steroid Hormones, Vulvovaginal Atrophy, Cognitive-Emotional Factors, and Dyadic Adjustment. *The Journal of Sexual Medicine*. 2012 Aug;9(8):2066–76.
149. Anderson AB, Rosen NO, Price L, Bergeron S. Associations Between Penetration Cognitions, Genital Pain, and Sexual Well-being in Women With Provoked Vestibulodynia. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016 Mar;13(3):444–52.

150. Reed BD, Plegue MA, Harlow SD, Haefner HK, Sen A. Does Degree of Vulvar Sensitivity Predict Vulvodynia Characteristics and Prognosis? *The Journal of Pain*. 2017 Feb;18(2):113–23.
151. Shafik A, el Sibai O, Shafik AA, Ahmed I, Mostafa RM. The electrovaginogram: study of the vaginal electric activity and its role in the sexual act and disorders. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2004 May 18;269(4):282–6.
152. Shafik A. Study of the Uterine Response to Vaginal Distension: The ‘Vagino-Uterine Reflex’ Gynecologic and Obstetric Investigation. 1997;44(4):265–9.
153. Micheletti L, Bogliatto F, Lynch PJ. Vulvoscopy: review of a diagnostic approach requiring clarification. *J Reprod Med*. 2008 Mar;53(3):179–82.
154. Nappi RE, Graziottin A, Mollaioli D, Limoncin E, Ciocca G, Sansone A, et al. The Gynogram: A Multicentric Validation of a New Psychometric Tool to Assess Coital Pain Associated With VVA and Its Impact on Sexual Quality of Life in Menopausal Women. *The Journal of Sexual Medicine*. 2021 May;18(5):955–65.
155. Nappi RE, di Carlo C, Cucinella L, Gambacciani M. Viewing symptoms associated with Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary syndrome of menopause (GSM) through the estro-androgenic lens – Cluster analysis of a web-based Italian survey among women over 40. *Maturitas*. 2020 Oct;140:72–9.
156. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
157. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Oct 3;
158. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.

159. Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric*. 2021 Jan 2;24(1):19–24.
160. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 Oct 1;104(10):4660–6.
161. Goldstein S. Open-label pilot, prospective vulvoscopy study of daily administration of prasterone vaginal inserts in women with moderate to severe dyspareunia. *Journal of Sex Medicine*. 2020;
162. Nohales F. Eficacia de la combinación de estrógenos y andrógenos locales en el tratamiento del dolor vulvar asociado al síndrome genitourinario de la menopausia . *Toko- ginecología práctica* . 2020;
163. Alvisi S, Baldassarre M, Gava G, Mancini I, Gagliardi M, Seracchioli R, et al. Structure of Epithelial and Stromal Compartments of Vulvar and Vaginal Tissue From Women With Vulvo-Vaginal Atrophy Taking Ospemifene. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018 Dec;15(12):1776–84.
164. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2014 Apr 23;17(2):173–82.
165. Murina F, di Francesco S, Oneda S. Vulvar vestibular effects of ospemifene: a pilot study. *Gynecological Endocrinology*. 2018 Jul 3;34(7):631–5.
166. 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;26(9):994–1001.
167. Goldstein SW, Winter AG, Goldstein I. Improvements to the Vulva, Vestibule, Urethral Meatus, and Vagina in Women Treated With Ospemifene for Moderate to Severe Dyspareunia: A Prospective Vulvoscopy Pilot Study. *Sexual Medicine*. 2018 Jun;6(2):154–61.

168. Murina F, Graziottin A, Felice R, di Francesco S. Coital pain in the elderly: could a low dose estriol gel thrill the vulvar vestibule? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016 Dec;207:121–4.
169. 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. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016 Dec;13(12):1915–7.
170. Murina F, Felice R, di Francesco S, Nelvastellio L, Cetin I. Ospemifene plus fractional CO₂ laser: a powerful strategy to treat postmenopausal vulvar pain. *Gynecological Endocrinology*. 2020 May 3;36(5):431–5.
171. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertility and Sterility*. 2012 Apr;97(4):843–51.
172. Strizzi J, Fernández-Agis I, Alarcón-Rodríguez R, Parrón-Carreño T. Adaptation of the New Sexual Satisfaction Scale-Short Form Into Spanish. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2016 Oct 2;42(7):579–88.
173. Sánchez-Sánchez F, Ferrer-Casanova C, Ponce-Buj B, Sipán-Sarrión Y, Jurado-López AR, San Martín-Blanco C, et al. Diseño y validación de la segunda edición del Cuestionario de Función Sexual de la Mujer, FSM-2. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2020 Jul;46(5):324–30.
174. Baquedano L, Espiau A, Fasero M, Ortega S, Ramirez I, Mendoza N. Beliefs, knowledge and the impact of COVID19 on menopause therapies in Spanish women: COMEM-treatment study. *BMC Women's Health*. 2020 Dec 28;20(1):277.
175. Depypere H, Pintiaux A, Desreux J, Hendrickx M, Neven P, Marchowicz E, et al. Coping with menopausal symptoms: An internet survey of Belgian postmenopausal women. *Maturitas*. 2016 Aug;90:24–30.
176. Utian WH, Schiff I. NAMS-gallup survey on women's knowledge, information sources, and attitudes to menopause and hormone replacement therapy. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1172–9.

177. Pacello P, Baccaro LF, Pedro AO, Costa-Paiva L. Prevalence of hormone therapy, factors associated with its use, and knowledge about menopause: a population-based household survey. *Menopause*. 2018 Jun;25(6):683–90.
178. Tserotas K, Hernandez L, Morera F, Pineda R, Chedraui P. Treatment for the menopause in Central America: use, knowledge, perceptions and attitudes among urban living middle-aged women. *Gynecological Endocrinology*. 2011 Jul 13;27(7):504–11.
179. Baladé Martínez L, Montero Corominas D, Macías Saint-Gerons D. Uso del tratamiento hormonal sustitutivo en España: tendencias en el período 2000-2014. *Medicina Clínica*. 2016 Oct;147(7):287–92.
180. Tao M, Teng Y, Shao H, Wu P, Mills EJ. Knowledge, Perceptions and Information about Hormone Therapy (HT) among Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Synthesis. *PLoS ONE*. 2011 Sep 16;6(9):e24661.
181. Hovi SL, Veerus P, Karro H, Topo P, Hemminki E. Women's views of the climacteric at the time of low menopausal hormone use, Estonia 1998. *Maturitas*. 2005 Aug;51(4):413–25.
182. Sjøgaard AJ, Tollan A, Berntsen GKR, Fønnebo V, Magnus JH. Hormone replacement therapy: *Maturitas*. 2000 Jun;35(3):201–14.
183. Fistic I. Menopause in Croatia. Socio-demographic characteristics, women's attitudes and source of information, compliance with HRT. *Maturitas*. 2004 Feb 20;47(2):91–8.
184. Lewin K, Sinclair H, Bond C. Women's knowledge of and attitudes towards hormone replacement therapy. *Family Practice*. 2003 Apr 1;20(2):112–9.
185. Donati S, Cotichini R, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Liberati A, et al. Menopause: Knowledge, attitude and practice among Italian women. *Maturitas*. 2009 Jul;63(3):246–52.
186. Kim MK, Seo SK, Chae HD, Hwang KJ, Kim T, Yoon BK, et al. Perceptions of Postmenopausal Symptoms and Treatment Options among Middle-Aged Korean Women. *Yonsei Medical Journal*. 2017;58(3):533.

187. Kyvernitakis I, Kostev K, Hars O, Albert U s., Hadji P. Discontinuation rates of menopausal hormone therapy among postmenopausal women in the post-WHI study era. *Climacteric*. 2015 Sep 3;18(5):737–42.
188. Jin F, Tao M, Teng Y, Shao H, Li C, Mills E. Knowledge and Attitude towards Menopause and Hormone Replacement Therapy in Chinese Women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2015;79(1):40–5.
189. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012 Feb 14;15(1):36–44.
190. Palma F, della Vecchia E, Cagnacci A. Medical and patient attitude towards vaginal atrophy: the AGATA study. *Climacteric*. 2016 Nov 1;19(6):553–7.
191. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women’s EMPOWER Survey: Women’s Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *The Journal of Sexual Medicine*. 2017 Mar;14(3):425–33.
192. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States. *Menopause*. 2013 Oct;20(10):1043–8.
193. Harun MdGD, Salema U, Chowdhury A, Haque Mdl, Kafi MAH, Shahajahan Md, et al. Knowledge and attitudes associated with menopause among women aged 45 to 60 years: a pilot study among rural and urban women in Bangladesh. *Menopause*. 2020 Jun;27(6):648–57.
194. Cuerva MJ, Gonzalez D, Canals M, Otero B, Espinosa JA, Molero F, et al. The sexual health approach in postmenopause: The five-minutes study. *Maturitas*. 2018 Feb;108:31–6.
195. WAGNER G. Sexual medicine in the medical curriculum. *International Journal of Andrology*. 2005 Dec;28(s2):7–8.
196. Vaccaro CM, Capozzi A, Ettore G, Bernorio R, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. What women think about menopause: An Italian survey. *Maturitas*. 2021 May;147:47–52.

197. Ruiz I. Conocimiento de las mujeresmenopáusicasrespecto a la terapia hormonal sustitutiva. . GacSanit. 2004;18(1):32–7.
198. Puialto-Durán MJ, Moure-Fernández L, Salgado-Álvarez C, Antolín-Rodríguez R. Conocimientos sobre la menopausia en las mujeres de 30 a 60 años del área sanitaria de Vigo. Atención Primaria. 2011 May;43(5):269–70.
199. García Padilla FM, López Santos V, Toronjo Gómez AM, Toscano Márquez T, Contreras Martín A. Valoración de conocimientos sobre el climaterio en mujeres andaluzas. Atención Primaria. 2000;26(7):476–81.
200. Mendoza N, Hernández C, Cornellana MJ, Carballo A, Llaneza P, Harvey X, et al. Factors determining the use of hormonal therapy and phytotherapy in Spanish postmenopausal women. Climacteric. 2016 Jul 3;19(4):375–80.
201. Sabaté E, editor. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
202. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. Value in Health. 2008 Jan;11(1):44–7.
203. Cain VS, Johannes CB, Avis NE, Mohr B, Schocken M, Skurnick J, et al. Sexual functioning and practices in a multi-ethnic study of midlife women: Baseline results from swan. Journal of Sex Research. 2003 Aug;40(3):266–76.
204. Pfefferbaum B, North CS. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. New England Journal of Medicine. 2020 Aug 6;383(6):510–2.
205. Panzeri M, Ferrucci R, Cozza A, Fontanesi L. Changes in Sexuality and Quality of Couple Relationship During the COVID-19 Lockdown. Frontiers in Psychology. 2020 Sep 29;11.
206. Lopes GP, Vale FBC, Vieira I, da Silva Filho AL, Abuhid C, Geber S. COVID-19 and Sexuality: Reinventing Intimacy. Archives of Sexual Behavior. 2020 Nov 21;49(8):2735–8.
207. Li G, Tang D, Song B, Wang C, Qunshan S, Xu C, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Partner Relationships and Sexual and Reproductive Health: Cross-

Sectional, Online Survey Study. *Journal of Medical Internet Research*. 2020 Aug 6;22(8):e20961.

208. Sulaica E, Han T, Wang W, Bhat R, Trivedi M v., Niravath P. Vaginal estrogen products in hormone receptor-positive breast cancer patients on aromatase inhibitor therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016 Jun 13;157(2):203–10.
209. le Ray I, Dell’Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case–control study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012 Sep 19;135(2):603–9.
210. Pearson A, Booker A, Tio M, Marx G. Vaginal CO2 laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019 Nov 3;178(1):135–40.
211. Siliquini GP, Bounous VE, Novara L, Giorgi M, Bert F, Biglia N. Fractional CO₂ vaginal laser for the genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors. *The Breast Journal*. 2021 May 16;27(5):448–55.
212. Philip Blumstein y Pepper Schwartz. *American Couples: Money, work, Sex*. 1983.
213. Kerker BD, Mostashari F, Thorpe L. Health Care Access and Utilization among Women Who Have Sex with Women: Sexual Behavior and Identity. *Journal of Urban Health*. 2006 Aug 25;83(5):970–9.
214. Chetcuti N, Beltzer N, Methy N, Laborde C, Velter A, Bajos N, et al. Preventive Care’s Forgotten Women: Life Course, Sexuality, and Sexual Health among Homosexually and Bisexually Active Women in France. *Journal of Sex Research*. 2013 Aug;50(6):587–97.
215. Dilley JA, Simmons KW, Boysun MJ, Pizacani BA, Stark MJ. Demonstrating the Importance and Feasibility of Including Sexual Orientation in Public Health Surveys: Health Disparities in the Pacific Northwest. *American Journal of Public Health*. 2010 Mar;100(3):460–7.

216. Ward BW, Dahlhamer JM, Galinsky AM, Joestl SS. Sexual orientation and health among U.S. adults: national health interview survey, 2013. *Natl Health Stat Report*. 2014 Jul 15;(77):1–10.
217. Bjorkman M, Malterud K. Lesbian women's experiences with health care: A qualitative study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2009 Jan 3;27(4):238–43.
218. Gallego Luis R CCRALCPAMRNEBME. Estudio epidemiológico sobre la práctica clínica de la psicoterapia psicoanalítica en España: pacientes y terapeutas. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2021;41(139):80–116.
219. Coronado PJ, Sánchez-Borrego R, Ruiz MA, Baquedano L, Sánchez S, Argudo C, et al. Psychometric attributes of the Cervantes short-form questionnaire for measuring health-related quality of life in menopausal women. *Maturitas*. 2016 Feb;84:55–62.
220. Coronado PJ, Monroy M, Fasero M, Sánchez-Borrego R, Palacios S, Rejas J, et al. Population-based norms for the Cervantes-SF short-form questionnaire assessing health-related quality of life in menopause. *Maturitas*. 2021 Apr;146:34–41.

9. ANEXOS

ANEXO 1. RESULTADOS DE LA REVISIÓN DEL TRATAMIENTO PARA EL SGM UTILIZANDO LA HERRAMIENTA GRADE PRO GDT. TEL

1. Pregunta PICO: ¿Debería usarse LA TERAPIA CON ESTROGENOS 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

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	560	187	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos.	12 semanas

		89 centros			Objetivos: sequedad, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	
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
MRitchell 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

Resumen de hallazgos

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de la certeza				Nº de pacientes			Efecto		Certainty	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ESTRÓGENOS LOCALES	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
SEGUEIDAD (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	
DISPAREMIA (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 0.11 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. 1 => 50%
- b. riesgo de sesgo de selección del placebo
- c. No se han utilizado los mismos desajustes

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
○	○	○	○	●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1147-1156.
2. 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.
3. 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

4. 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
5. 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
6. Garcia Lara E. Efficiency of vaginal ovules of estriol for treatment of symptoms of menopause. *Invest Med Int* 1993;19:159-165
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Cardozo LD, Wise BG, Benness 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.
11. Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2003;102:823-834
12. 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
13. 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
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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

ANEXO 2. RESULTADOS DE LA REVISIÓN DEL TRATAMIENTO PARA EL SGM UTILIZANDO LA HERRAMIENTA GRADE PRO GDT. Prasterona.

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

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	Canadá	56	53	Estudio fase	12 semanas

	posmenopá usicas 40- 75 años				III, prospectivo, multicéntric o, randomizad o, controlado con placebo , doble ciego, diseñado para tener 50 participante s por brazo: 0%, 0.25 %, 0.5 % y 1.0 % de prasterona Objetivo 1º: sequedad, dispareunia, % cel. parabasaes, % células superficiales ..	
Archer, 2015	mujeres posmenopa usicas 40-75 años	Canadá y USA	87	81	Estudio fase III, prospectivo, multicéntric o, randomizad o, controlado	2 fases: 1ª 6 semanas, y 2ª a 12 semanas

					<p>con placebo , doble ciego, diseñado con 3 brazos: 0%, 0.25 %, y 0.5 % de prasterona</p> <p>Objetivo 1º: sequedad, dispareunia, % cel. parabasales, % células superficiales .</p>	
Labrie, 2016	mujeres posmenopa usicas 40-80 años	Canadá, USA	376	182	<p>Estudio fase III, prospectivo, multicéntric o, randomizad o, controlado con placebo , doble ciego, diseñado con 2 brazos: 0% y 0.5 % de prasterona</p> <p>Objetivo 1º:</p>	12 semanas

					Dolor severo durante la actividad sexual, 2º sequedad,, % cel. parabasales, % células superficiales .	
Labrie, 2017	mujeres posmenopáusicas 40-80 años	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	12 semanas se evalúa FSFI a la semana 0, semana 6 y semana 12

De la evidencia a la recomendación

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	Probablement e no	Probablement e 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
○	○	○	○	●

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. 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
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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. *JSBMB*.2017.03.01
8. 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
9. Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, Vencill 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>.

ANEXO 3. RESULTADOS DE LA REVISIÓN DEL TRATAMIENTO PARA EL SGM UTILIZANDO LA HERRAMIENTA GRADE PRO GDT. Ospemifeno.

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 parabasales, % células superficiales

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 Gradepro: 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

Resumen de hallazgos

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de la certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	OSPEMIFENO	PLACERO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SEGUEIDAD (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	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	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	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	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	ninguno	1142	834	-	SMD 3.182 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 1,3a	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%
 1 Archer 2019
 2 Portman 2014

c. 12.95%
 3 Portman 2013
 4 Goldstein 2013

De la evidencia a la recomendación

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 <input type="radio"/>	Débil recomendación en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional para la intervención y la comparación <input type="radio"/>	Débil recomendación a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>
---	--	---	--	--

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. Goldstein R, Bachmann G.A, Koninckx P.R, the Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climateric* (2014);17: 173–182.
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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

ANEXO 4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN DEL TRATAMIENTO PARA EL SGM UTILIZANDO LA HERRAMIENTA GRADE PRO GDT. LASER CO2/Erbio.

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

Resultados de la búsqueda

Se encontraron: un estudio randomizado, sin placebo, aleatorizado, doble ciego en tres brazos: LASER + placebo, estriol + LASER OW, 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	Estudio aleatorizado,	20 semanas

				(placebo OW)	randomizado, doble ciego. LASER + placebo, estriol + LASER placebo y LASER + estriol	
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	Posmenopá usicas 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	20 sem- 1 año

					1 estudio cohortes	
Gaspar, 2017	Mujeres posmenopá usicas con síntomas de SGM 55+/- 6.7 años	Arge ntina	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

Resumen de hallazgos.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de la certeza					Nº de pacientes			Efecto		Certamy	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	LASER GINECOLÓGICO	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
SEGUREDAD 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 Controles 458/ expuesto 0/ no expuesto -	0,0%	no estimable	-	0,0%	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
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 Controles 0/458 expuesto 0/0 no expuesto -	0,0%	no estimable	-	0,0%	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
FUNCION SEXUAL (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: [INDICE])													
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio ^{ab}	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles 0/458 expuesto 0/0 no expuesto -	0,0%	no estimable	-	0,0%	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
INDICE MADURACION VAGINAL (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: [INDICE])													
4	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio ^{ab}	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles 0/458 expuesto 0/0 no expuesto -	0,0%	no estimable	-	0,0%	⊕⊕○○ 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

	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	Varios	No sé

				incrementada		
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
○	○	○	○	

Referencias bibliográficas:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
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.
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
9. 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
 10. 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.
 11. 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
 12. 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

ANEXO 5: ARTICULOS PUBLICADOS

Sanchez S, Baquedano L, Mendoza N. Treatment of vulvar pain caused by atrophy: a systematic review of clinical studies. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2021 vol. 48(4), 800-805. August 2021. DOI:10.31083/j.ceog4804128

Sanchez S, Baquedano L, Cancelo MJ, Jurado AR, Molero F, Nohales F, Mendoza N, Palacios S. Managing vulvar and vestibular pain in postmenopausal women: recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Medicos de Atención Primaria y Federación Española de Sociedades de Sexología. *Gynecological Endocrinology.* Sept 2021. DOI: [10.1080/09513590.2021.1963954](https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1963954)

Baquedano L, Sánchez S, Dieste P, Hernández A M, Mendoza N; COMEM Study Spanish investigators. Women's knowledge about the genitourinary syndrome of menopause: adherence to its treatments in the COVID-19 era in a sample of them: COMEM-GSM study. *BMC Womens Health.* 2021 Nov 30;21(1):398. doi: 10.1186/s12905-021-01548-2. PMID: 34847892; PMCID: PMC8631561.