



Sociedad Española de
Ginecología Estética
Regenerativa Funcional
SEGERF

NOUS TRACTAMENTS PER AL SDE GENITOURINARI DE LA MENOPAUSA

TRACTAMENTS LOCALS:

- INCOMODITAT
- DIFICULTAT EN LA POSOLOGIA
- RESIDUS
- MANCA D'ADHERÈNCIA

TRACTAMENTS HORMONALS

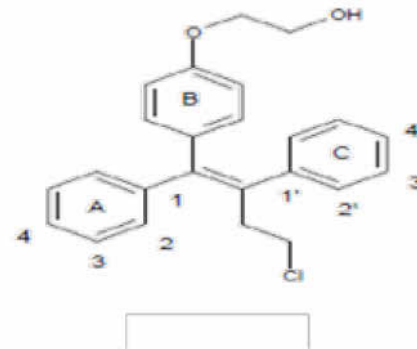
- CONTRAINDICACIÓ
- HORMONOFOBIA



ALTRES TRACTAMENTS:

- LASOFOXIFÈ (Fablyn® , experimental, millora l'índex maduratiu a vagina, no aprovat)
- TSEC (Duavive®, terapia combinada de SERM amb estrogens equins conjugats)
- DEHIDROEPIANDROSTERONA VAGINAL (Cochrane 2014: Possible millora de la funció sexual vs placebo)
- OSPEMIFÈ (Senshio®)

OSPEMIFÈ



Primer tractament **oral**, primer **SERM** (modulador selectiu receptors d'estrogens) per a la atrofia vulvo-vaginal.

1 comprimit al día amb els àpats.

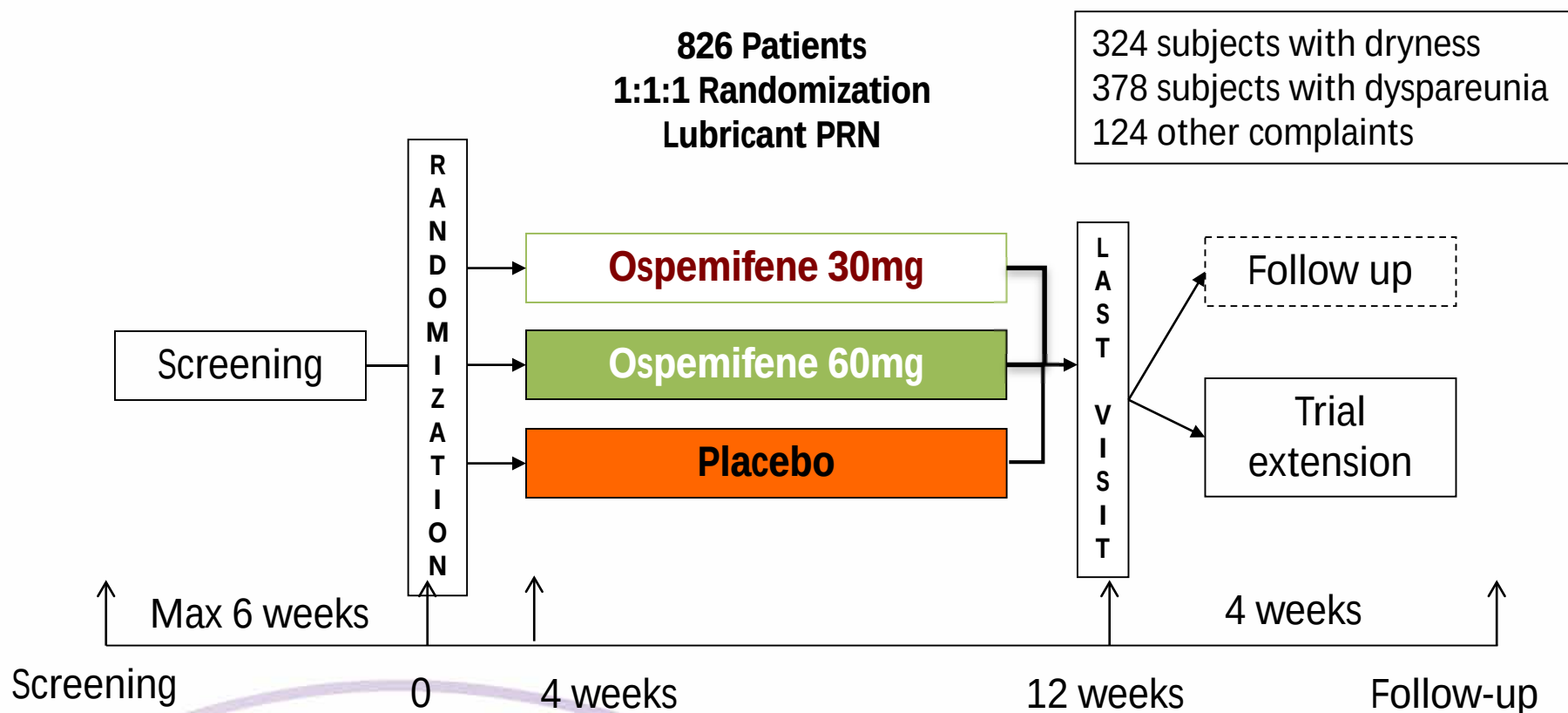
(Precaució amb els inductors enzimàtics)

PVP: 60€

	TEIXIT			
PRINCIPI	OS	MAMA	ENDOMETRI	VAGINA
Estrogens	Agonista	Agonista	Agonista	Agonista
Tamoxife	Agonista /antagonista	Antagonista	Agonista /antagonista	Antagonista
Raloxife	Agonista	Antagonista	Antagonista	NA
Bazedoxife	Agonista	Antagonista	Antagonista	NA
Lasofoxife	Agonista	Antagonista	Agonista débil	NA
Toremife	Agonista	Antagonista	Agonista	Antagonista
Clomife	Antagonista	Antagonista	Antagonista	Antagonista
Ospemife	Agonista	Antagonista	Agonista débil parcial /antagonista	Agonista

- Provat en 30 estudis clínics, amb uns 2.500 individus
- Dades d'eficàcia de dos grans estudis a 12 setmanas i un a 12 mesos.
- Dades de seguretat a 1 any amb més de 400 pacients, incloent 317 estudis endometrials (biopsies basals i a l'any de tractament)

Ospemifene first pivotal study (Study 15-50310)

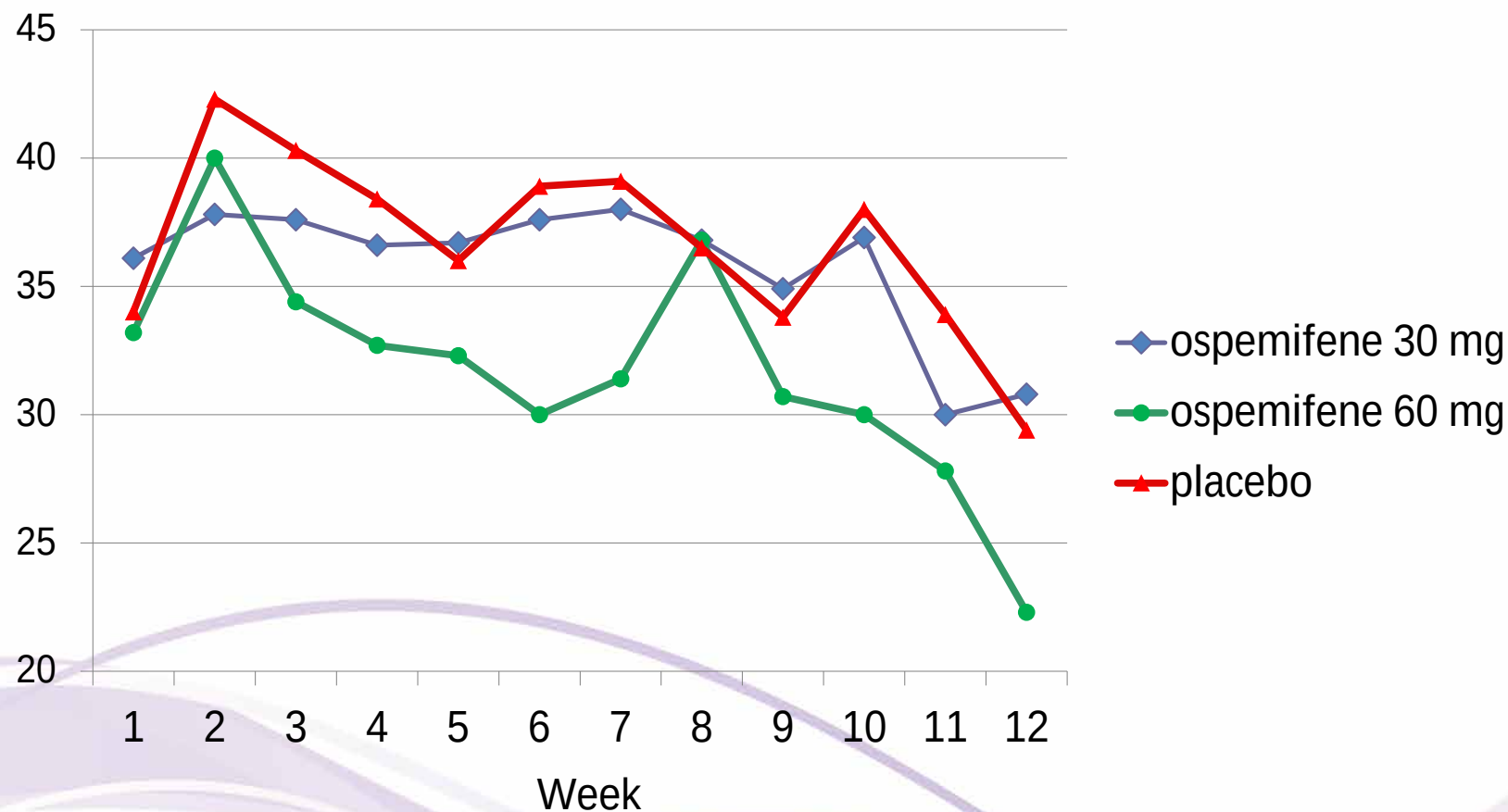


- **4 Co-primary endpoints – Mean change from baseline to 12 weeks:**

- in parabasal cells
- in superficial cells
- in vaginal pH
- Score of most bothersome symptom (vaginal dryness & dyspareunia)
4 severity scores (0=no, 1=mild, 2=moderate y 4=severe)

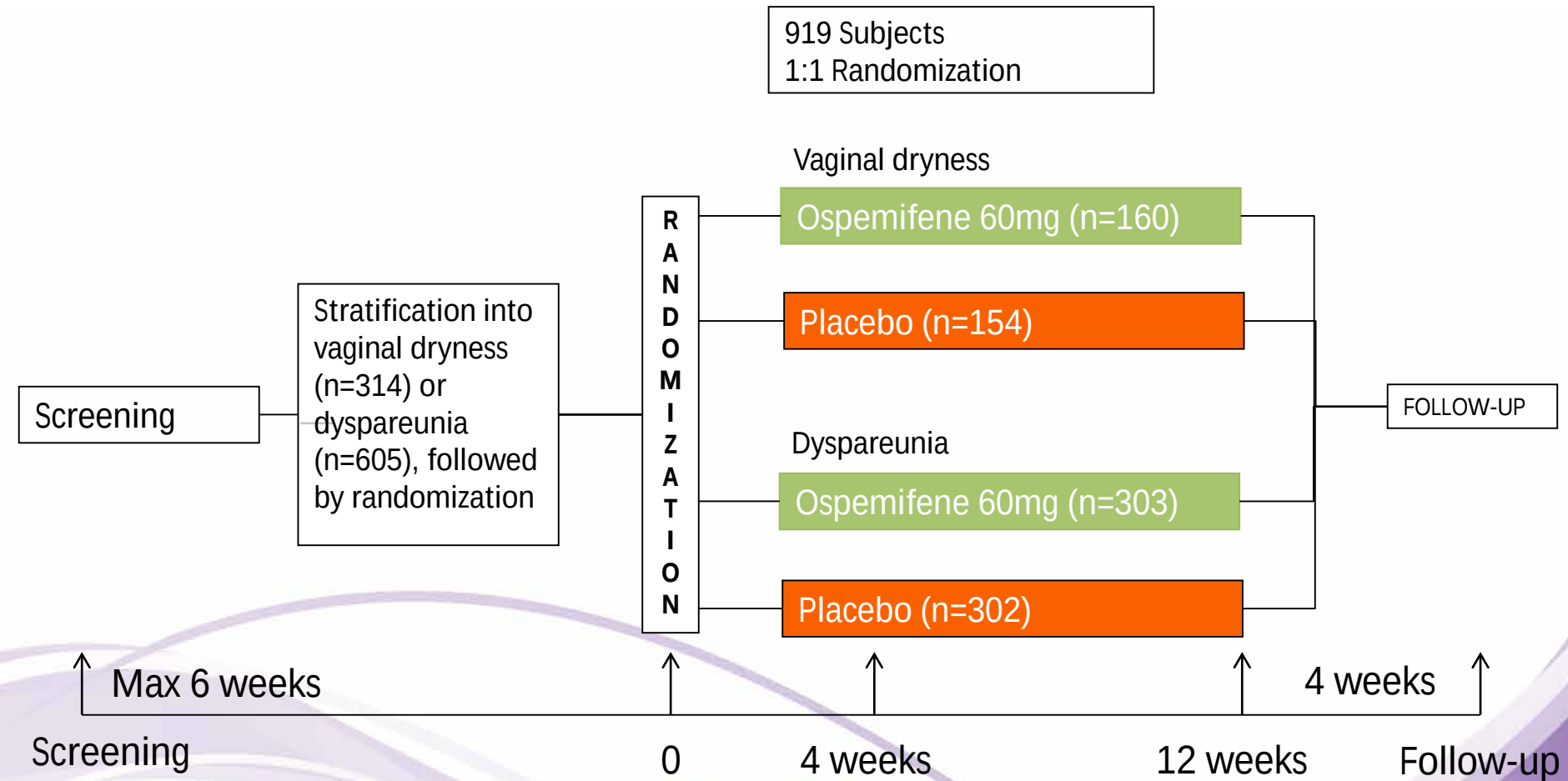
15-50310 Efficacy Results

Secondary endpoint: Lubricant use (LOCF, ITT)



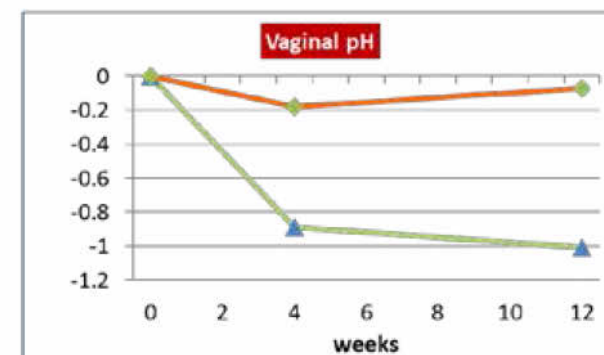
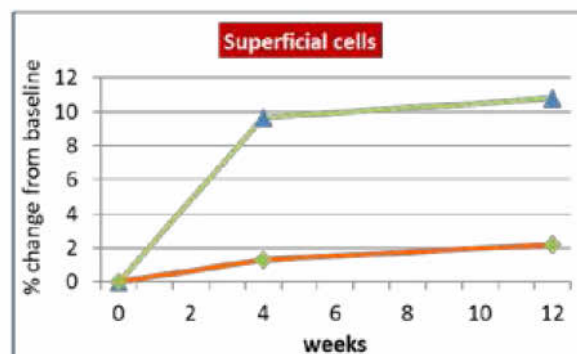
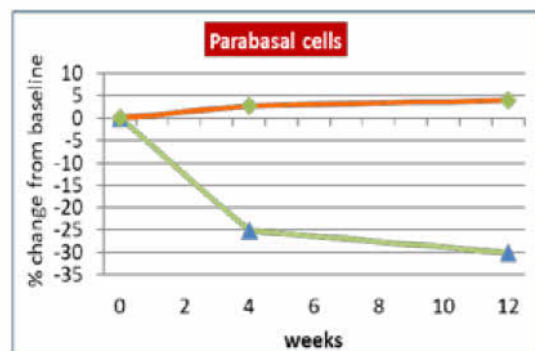
Data collected through a weekly diary with checkboxes for lubricant use of “None”, “1-2 times” or “3 or more times”

Ospemifene Second Pivotal Phase 3 Study



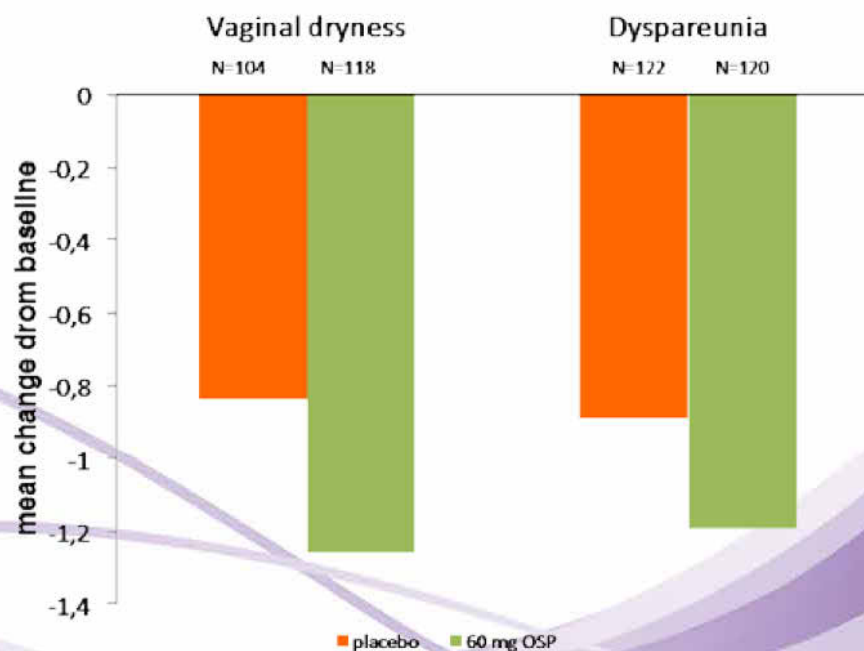
Study 15-50821: DBPC study to evaluate the efficacy and safety of 60 mg ospemifene vs. placebo in the treatment of vaginal dryness or dyspareunia

Eficàcia demostrada a nivell histològic



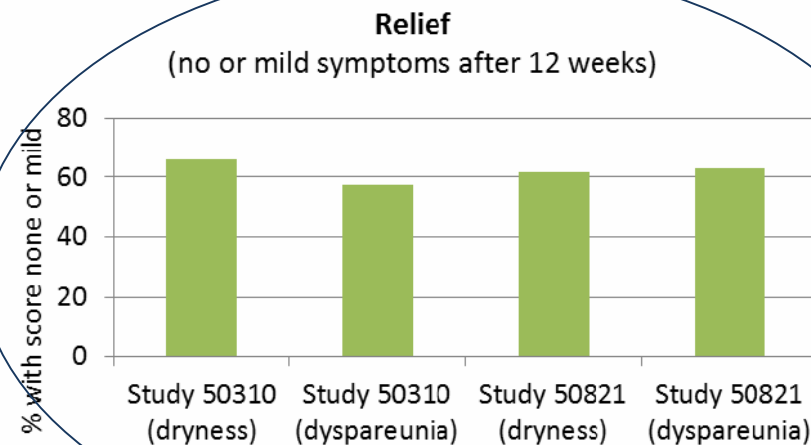
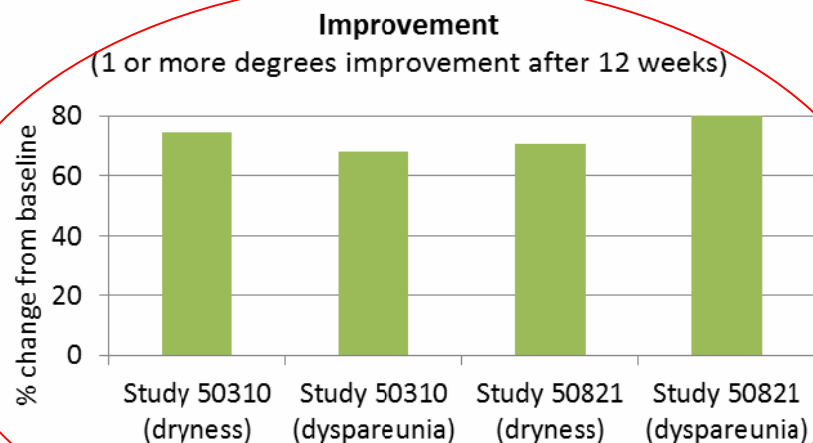
§ Placebo
§ 60 mg OSP

Eficàcia clínica



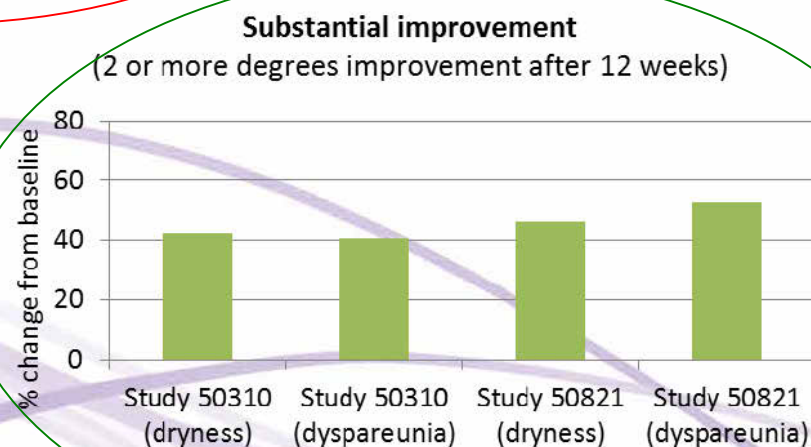
Portman 2013
Bachmann 2010

Consistent beneficial effects across studies of ospemifene 60 mg on MBS (ITT, LOCF, W12)



75.0%

62.4%



47.6%

- S'ha estudiat **en 1200 dones durant 1 any.**

- L'**abandonament de** **Contraindicacions d'ospemifè:**

- Els **fogots** són l'efec

- **No s'han detectat e** -Dx de càncer de mama i fins finalitzar tractament adjuvant.

- **No hi ha hagut cas** -Sospita/diagnòstic de càncer hormonodependent: endometri...

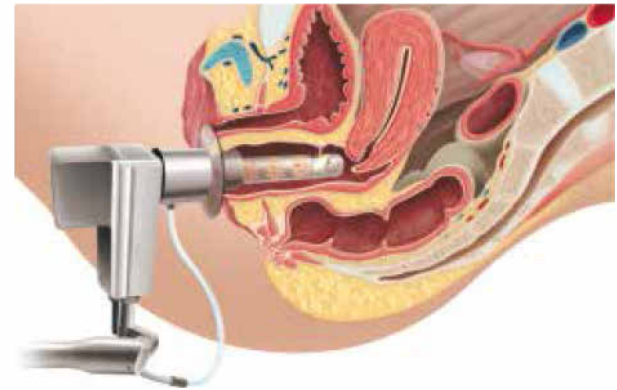
- No canvis sig
 - Història prèvia o actual d'ACV.

- Encara que **no es po** -Història prèvia o actual de TVP.
- s'ha relacionat amb a

EFFECTES DE CLASSE
SERM

LÀSER URO-GINECOLÒGIC

L: *Light*
A: *Amplification*
S: *Stimulated*
E: *Emission*
R: *Radiation*



(Ampliació de la llum per emisió estimulada de radiació)

CONCEPTE

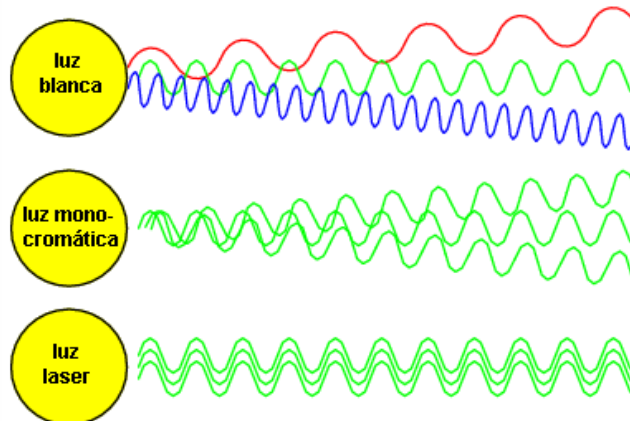
La llum està formada per ones electromagnètiques

Llum làser:

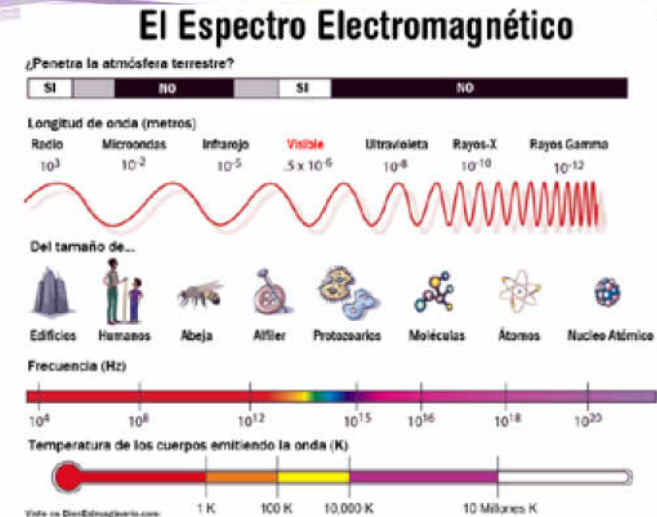
Col·limada: Viatja en 1 sola direcció amb poca divergència

Monocromàtica: una sola longitud d'ona determinada

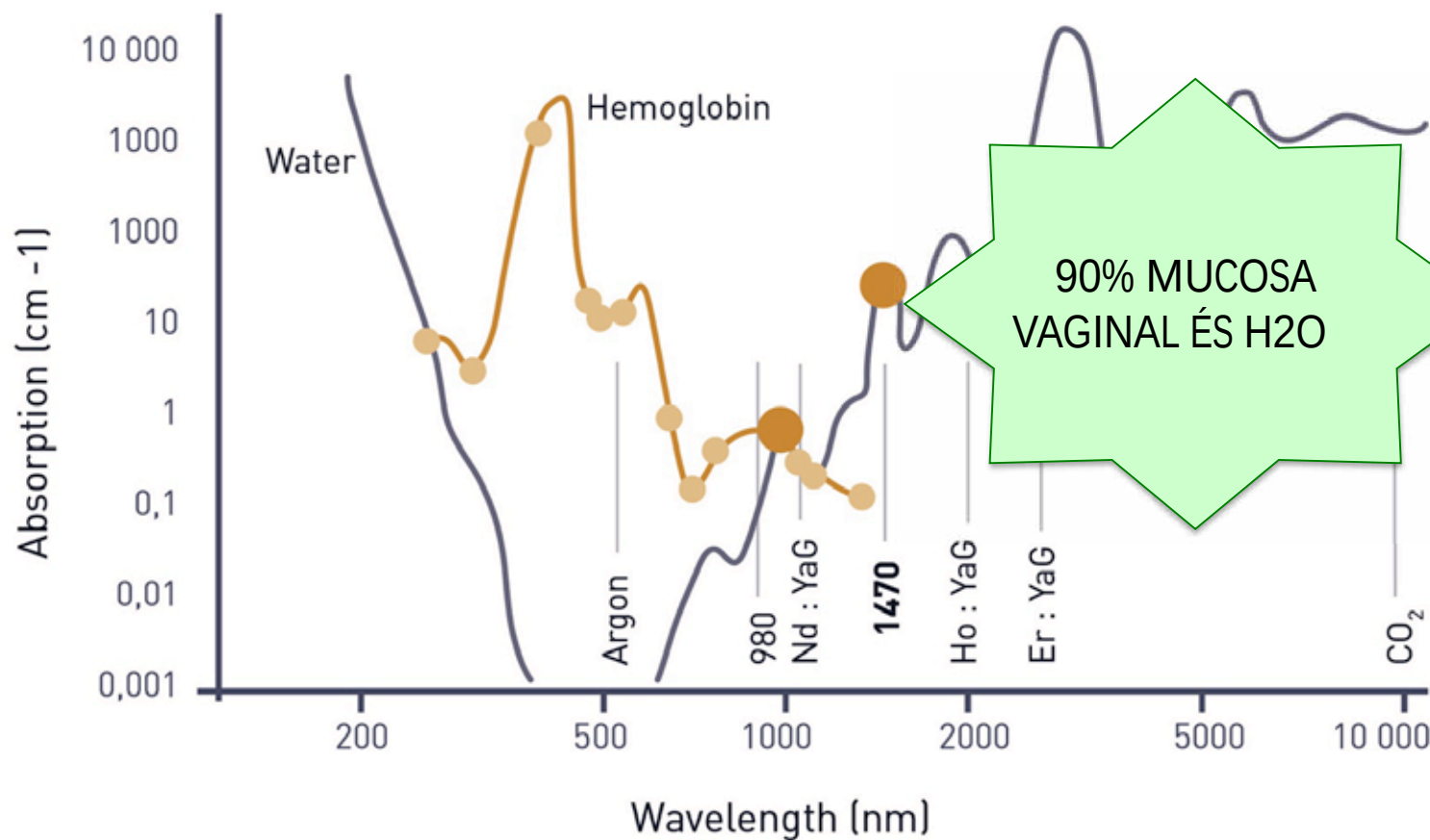
Coherent: Constància al llarg del temps de la diferència de fase entre els components monocromàtics d'un grup d'ones



Els làsers mèdics emeten longituds d'ones que van des de l'ultravioleta fins a l'infraroig mig

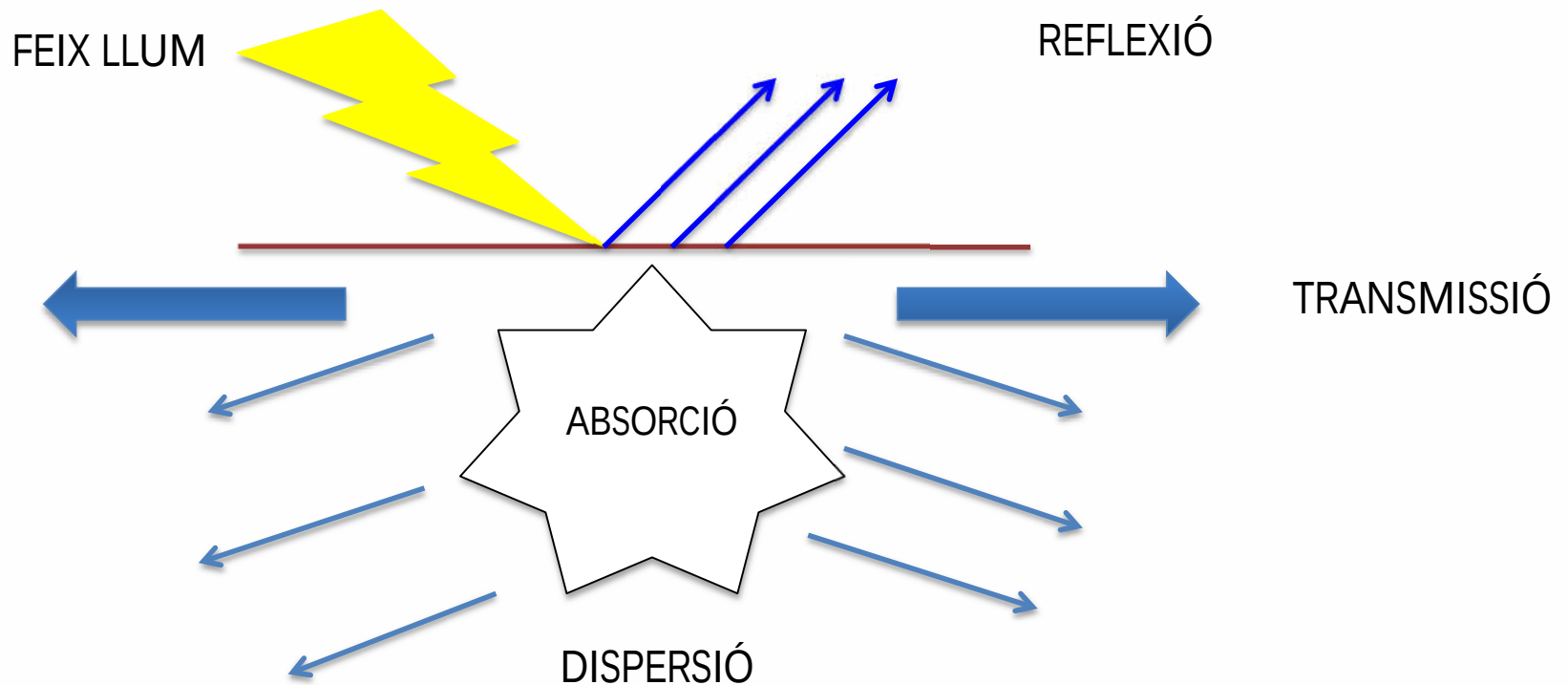


TIPUS DE LÀSER	Longitut d'ona (nm)	Tipus d'emissió	Cromòfors diana	Efectes sobre teixits
Excímers Argón	193 / 308 488-514	Pulsat. Continu /pulsat	H2O/ prots/Hb / melanina	Ablació/Fotoquímic Coagulació
Colorants	500-630	Continu /pulsat	Hb/melanina Cromòfor exògen	Coagulació Fototòxic
Kriptón	530 o 568	Continu /pulsat	Hb/melanina	Coagulació
V. de Cobre	511 o 578	Quasi continu	Hb/melanina	Coagulació
KTP	532	Pulsat	Hb/melanina Cromòfor exògen	Coagulació Fotoacústic
V. D'or	628	Pulsat	Cromòfor exògen	Fototòxic
He-Ne	632	Continu	Cromòfor cel.lular	Bioestimulació
Rubí	695	Pulsat	Melanina/cromòfor exògen	Fototèrmic Fotoacústic
Alejandrita	755	Pulsat	Hb/melanina Cromòfor exògen	Fototèrmic Fotoacústic
Diodo	630-1500	Continu / pulsat	Melanina/Hb/ cromòfor paret cel H2O	Coagulació/Tall / Bioestimulació Fototèrmic
Nd-Yag	1.064	Continuo/ pulsat	Prots, cromòfors exògens (tatujaje), Hb/cromòfor paret celular	Tall/ Coagulació Fotoacústic Bioestimulació
Er-Glas	1540	Pulsat	H2O	Fototèrmic
Er-Yag	2940	Pulsat	H2O	Ablació
CO2	10.600	Continu / pulsat	H2O / cromòfor paret cel	Tall/Coagulació Vaporització Bioestimulació

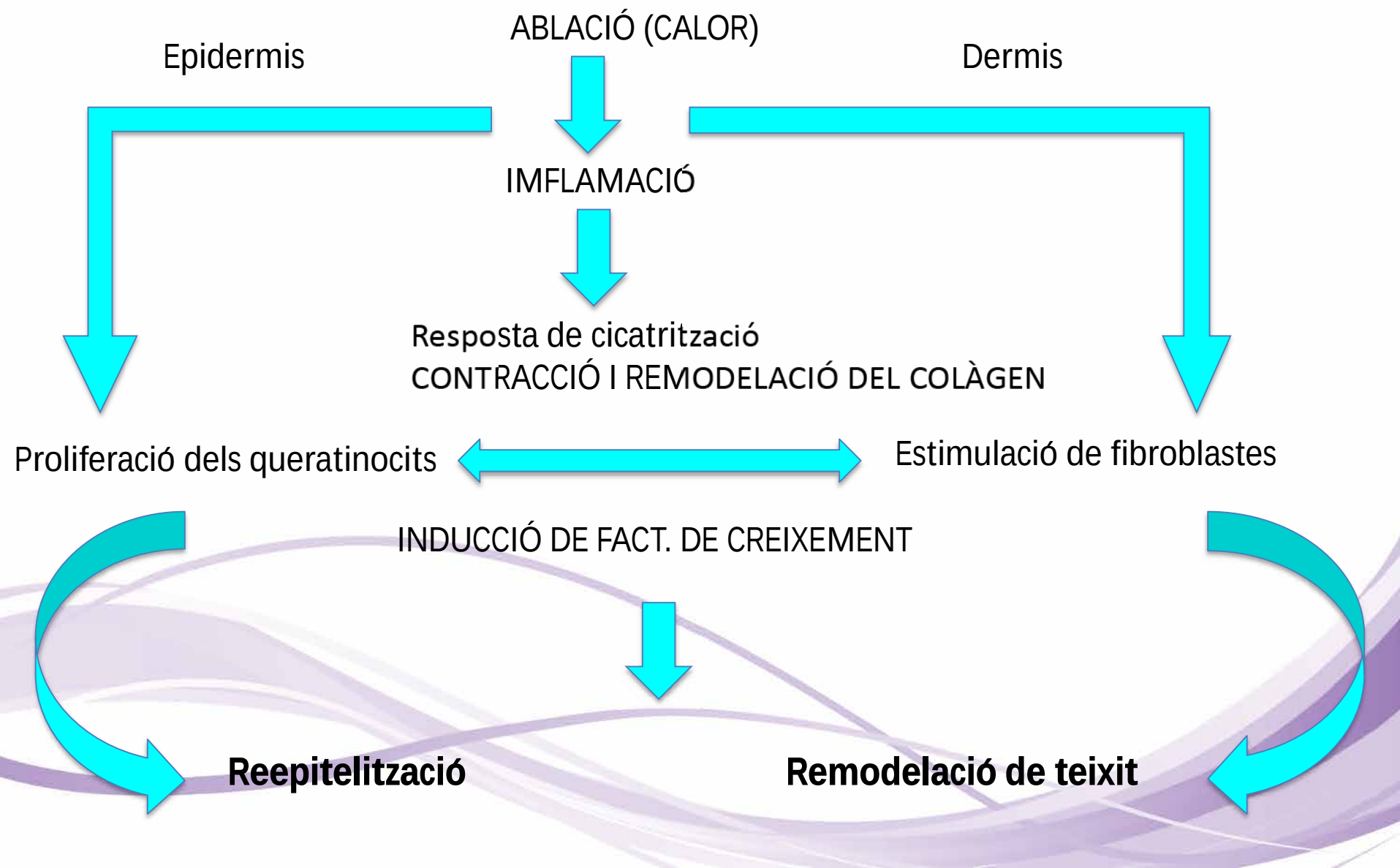


CARACTERÍSTIQUES

En absorvir-se la llum làser en els teixits , l'energia llumínica es converteix en energia tèrmica i bioquímica (Herd y cols., 1997)



- q **Efecte fototèrmic:** Activa el metabolisme cel·lular sense incrementar significativament la temperatura tisular
- q **Efecte fotobioquímic :** Interacció dels fotons irradiats i les cèl·lules, que absorbeixen l'energia del fotó i estimulen diferents processos metabòlics (augment de l'energia cinètica activant o desactivant enzims , augmentant la formació d'ATP intracel·lular, i intervenint en d'altres reaccions físiques i químiques mol·leculars
- q **Efecte fotoelèctric:** Normalitza el potencial de mb de les cels irradiades, incrementa l'ATP per a la funció de la bomba Na^+/K^+
- q Efectes terapèutics:
 - Ø Antiinflamatori: augmentant la microcirculació, augmentant el drenatge limfàtic i actuant directament sobre leucocits i monocits
 - Ø Tròfic i reparador: afavorint la síntesi de colagen i la regeneració tisular.
 - Ø Antiàlgic: alterant el gradient d'ions a través de les membranes de les mitocondries de les prolongacions nervioses pre i post sinàptiques.



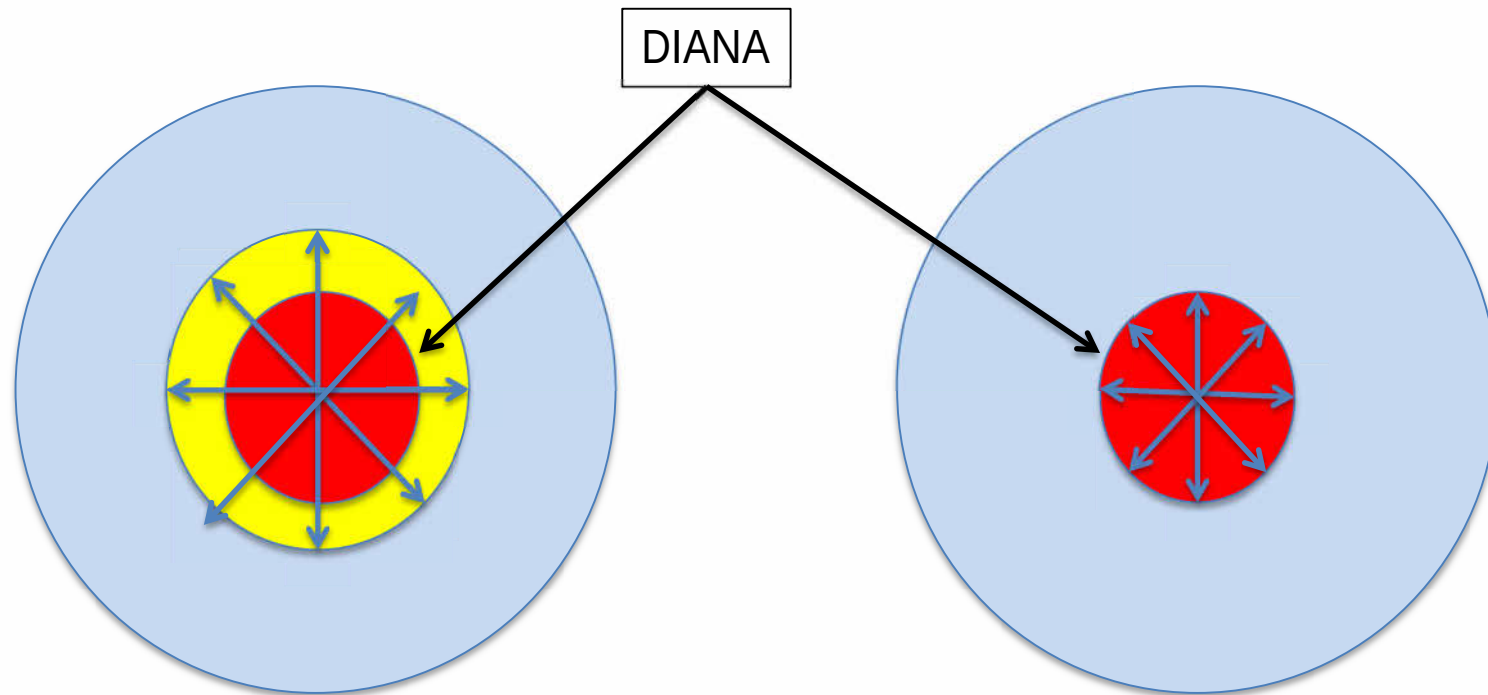
Interacció làser-teixit:

1. L'escalfament de la dermis superficial i profunda provoca la contracció i desnaturalització del colàgen
2. S'indueix a factors de creixement que estimulen la neocolagenogenesi
3. Es substitueix el colàgen antic per noves fibres, histològicament més compactes i millor organitzades
4. Aconsegueix una matriu cel·lular millor organitzada i afavorint la neoelastogenesis

Fototermolisis selectiva:

Una estructura o cromòfor determinat (diana) pot ser destruït selectivament per la llum, minimitzant o anul·lant l'efecte sobre les estructures veïnes. *Anderson y Parrish (1983)*

FOTOTHERMOLISIS SELECTIVA



$T \text{ pulsació} \gg TRT$

$T \text{ pulsació} < TRT$

EFFECTES BIOLÒGICS DEL LÀSER



§ **Escalfament** (estimulació), 40-60°C: (Per efecte del calor residual)

Activació o danys menors i reversibles

Efectes metabòlics (>42.5°C) ----- colagenogènesi

§ **Coagulació** (necrosis), 60-90°C (Eliminació de teixit per efecte de la coagulació d'unes 20-60 micres més)

Danys de reversibles a irreversibles

Ruptura de vïncles químics, desnaturalització de les proteïnes

Efectes metabòlics ----- tensat

§ **Ablació** (evaporació) >100°C : (Eliminació de teixit per efecte de vaporització, de 10-30 micres d'epidermis)

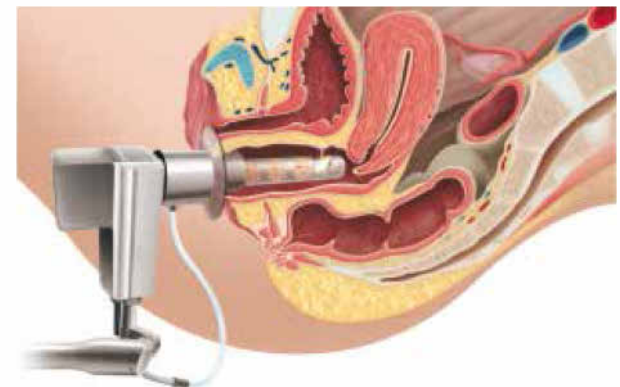
Danys irreversibles, evaporació de teixit

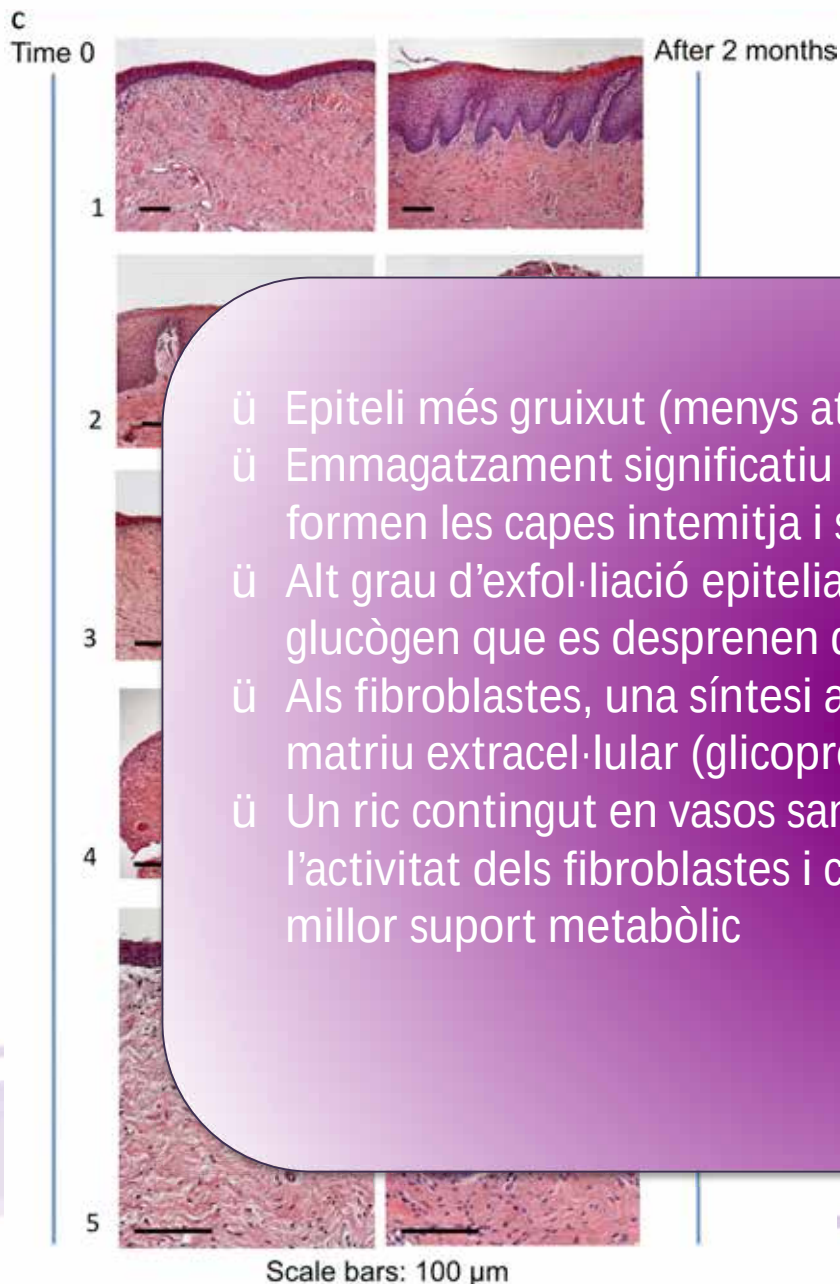
Efectes metabòlics ----- ablació

En funció de la longitud d'ona del làser i la duració del pols del làser.

Principis:

- La reactivació metabòlica dels components connectius de la mucosa vaginal per un efecte de fotobiomodulació directa, amb remodelació del colàgen després de l'aplicació de la termolisi
- La neocolagenogènesi proporciona un millor elasticitat a nivell de la vagina.
- L'estímul en la microcirculació, gràcies a una vasodilatació arteriolar i capilar, millora el trofisme de la mucosa vaginal, disminuint la sequetat i consegüentment la simptomatologia derivada de la mateixa.





- ü Epiteli més gruixut (menys atrofíic), amb una capa basal proliferativa.
- ü Emmagatzament significatiu de glucògen a les cèl·lules epitelials que formen les capes intemitja i superficial.
- ü Alt grau d'exfol·liació epitelial amb cèl·lules superficials, carregades de glucògen que es desprenen de la superfície epitelial.
- ü Als fibroblastes, una síntesi activa dels components mol·leculars de la matriu extracel·lular (glicoproteïnes, proteoglicans).
- ü Un ric contingut en vasos sanguinis del teixit connectiu, estimulants l'activitat dels fibroblastes i capil·lars, penetrant en les papil·les donant millor suport metabòlic

Characteristics of the full text published studies included in this review; the level of evidence is referred as in <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip42e/13.1.html>

Paper (Ref.)	year	Publication type	Number of patients	Level of evidence	Study design
Gaspar et al [23]	2011	Article	40	2A	prospective cohort
Salvatore et al [24]	2014	article	50	2A	prospective cohort
Salvatore et al [26]	2015	article	77	2A	prospective cohort
Perino et al. [29]	2015	article	48	2A	prospective cohort
Pieralli et al. [32]	2016	article	50	2A	prospective cohort
Pagano et al. [33]	2016	article	26	2A	prospective cohort
Sokol et al [34]	2016	article	30	2A	prospective cohort
Perino et al [35]	2016	article	30	2A	prospective cohort
Fistonic et al [45]	2012	article	39	3	Case Series
Gaviria et al [46]	2012	article	21	3	Case Series
Gambacciani et al [50]	2015	article	67	2A	prospective cohort
Gambacciani et al [51]	2015	article	13	2A	prospective cohort
Gambacciani et al [52]	2015	article	45	2A	prospective cohort
Fistonic et al [56]	2015	article	73	2A	prospective cohort
Lee MS [57]	2014	article	30	2A	prospective cohort
Ogrinic et al [58]	2015	article	175	2A	prospective cohort
Fistonic et al [59]	2016	article	31	2A	prospective cohort
Pardo et al [60]	2016	article	42	2A	prospective cohort
Gaspar et al. [73]	2016	article	50	2A	prospective cohort
Tien et al. [74]	2016	Article	35	3	Case series

Laser therapy for the restoration of vaginal function

M.Gambacciani /S.Palacios. Maturitas 99 (2017) 10-15

Table 2 Vaginal Health Index Score (VHIS) and intensity of vulvovaginal symptoms during the study period with the fractional microablative CO₂ laser system. Data are given as mean $\pm$ standard deviation (*n*)

	Baseline (T1) (first laser)	4-week follow-up (T2) (second laser)	8-week follow-up (T3) (third laser)	12-week follow-up (T4)
VHIS	13.1 $\pm$ 2.5	17.1 $\pm$ 1.9 [†]	22.1 $\pm$ 1.9 ^{†,‡}	23.1 $\pm$ 1.9 ^{†,‡}
Vaginal dryness (cm)*	8.3 $\pm$ 2.1 (43)	5.5 $\pm$ 2.9 [†] (42)	3.4 $\pm$ 2.5 ^{†,‡} (42)	2.7 $\pm$ 1.9 ^{†,‡} (42)
Vaginal burning (cm)*	6.4 $\pm$ 2.7 (45)	4.7 $\pm$ 2.2 (44)	3.8 $\pm$ 2.5 (44)	2.9 $\pm$ 2.4 (44)
Vaginal itching (cm)*	6.1 $\pm$ 3.0 (40)	3.3 $\pm$ 3.1 [†] (39)	2.1 $\pm$ 2.8 ^{†,‡} (39)	1.5 $\pm$ 1.7 ^{†,‡} (39)
Dyspareunia (cm)*	8.1 $\pm$ 2.8 (45)	5.7 $\pm$ 3.2 [†] (44)	4.5 $\pm$ 3.0 ^{†,‡} (44)	3.3 $\pm$ 2.3 ^{†,‡} (44)
Dysuria (cm)*	5.0 $\pm$ 2.4 (37)	2.8 $\pm$ 1.3 [†] (36)	2.0 $\pm$ 0.9 ^{†,‡} (36)	1.1 $\pm$ 1.1 ^{†,‡,**} (36)

*; Measured on a 10-cm VAS scale (range 0–10); †; statistical significant difference with T1; ‡; statistical significant difference with T2;

** statistical significant difference with T3

Valoració VVA abans i post aplicació làser CO₂ a les 12 setmanes 50 dones (59.6 $\pm$ 5.8 anys)

- Valoració subjectiva (visual analog scale) i objectiva (Vaginal Health Index Score, VHIS)
- SF-12 , qualitat vida

Table 3 Pain related to fractional microablative CO₂ laser application and degree of difficulty to perform the procedure. Data are given as mean $\pm$ standard deviation or *n* (%).

	Baseline (T1) (first laser)	4-week follow-up (T2) (second laser)	8-week follow-up (T3) (third laser)
<i>Pain experienced</i>			
During insertion of probe (cm)	4.7 $\pm$ 1.6	2.6 $\pm$ 1.5*	0.4 $\pm$ 0.5*,†
Due to movements of probe (cm)	2.6 $\pm$ 1.5	1.0 $\pm$ 0.8*	0.2 $\pm$ 0.4*,†
During laser application (cm)	0.6 $\pm$ 0.8	0.3 $\pm$ 0.5*	0.1 $\pm$ 0.4*
<i>Degree of difficulty encountered in laser procedure</i>			
Very easy	41 (82.0%)	49 (100%)	49 (100%)
Easy	8 (16.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neutral	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Difficult	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Very difficult	1 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)

*, Statistical significant difference with T1; †; statistical significant difference with T2

CLIMACTERIC 2014;17:1–7

A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study .S. Salvatore, et al

1

sangrado o Normal

Gloria Bachman Vaginal Health Index (VHI).

EFFECTES SECUNDARIS

- Ø Inflamació de
- Ø Sensació dolor
- Ø Equímosis pa
- Ø Hipersecreció
- Ø Infeccions?
- Ø Poc freqüents
 - Perforació
 - Trastorn c

CONTRAINDICACCIONS:

- q Infecció activa vulvo-vaginal, ITU
- q Herpes genital
- q HIV
- q Sagnat genital no estudiat
- q Anomalies urinàries (Refluxe, litiasis, estenosis...)
- q IMC>40
- q DM, procesos neoplàsics
- q Gestació
- q Utilització medicaments fotosensibilitzants o historial de fotosensibilitat
- q TT anticoagulant o ferroterapia

PERFIL USUÀRIES

QUI NO ÉS CANDIDATA A TERAPIA
ESTROGÈNICA?

NO DEBE



NO PUEDE



NO QUIERE

QUI NO HA DE FER TERAPIA ESTROGÈNICA

- q Història de càncer de mama, endometri o melanoma.
- q Malatia hepàtica aguda, historia de malatia hepàtica, sense normalització de proves de funció hepàtica.
- q Porfíria
- q Endometriosis

QUI NO VOL FER TERAPIA ESTROGÈNICA

- q Manca de benefici.
- q Règim de tractament complex.
- q Efectes secundaris.
- q Preocupacions sobre la seguretat dels tractaments hormonal
- q No vol utilitzar tractaments administrats localment a causa de :
 - Incomoditat
 - La interferència amb l'espontaneïtat sexual
 - La contaminació
 - La manca de discreció

QUI NO POT FER TERAPIA ESTROGÈNICA LOCAL

- q Problemes d'habilitat
- q Obesitat
- q Malatia de Parkinson.
- q Pacients que han patit un ACV, amb seqüeles



Menoguía



Salud Vaginal



AEEM 2014

Hidratants i lubricants vaginals
d'inici.

Si no millora;

- TE tòpica.
- TE sistèmica si
simptomatologia
vasomotora.

Ospemifè si:

Dificultat d'aplicació.

Preferència per via no
vaginal.



CLIMACTERIC 2013;16:316-337

Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health

T. J. de Villiers, A. Pines, N. Panay[†], M. Gambacciani[‡], D. F. Archer[§], R. J. Baber^{||}, S. R. Davis[¶], A. A. Gompel^{***}, V. W. Henderson^{††}, R. Langer^{‡‡}, R. A. Lobo^{****}, G. Phu-Bureau^{†††} and D. W. Sturdee^{‡‡‡}, on behalf of the International Menopause Society*

MediClinic Panorama and Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; *Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel; [†]Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, and Chelsea and Westminster Hospital, London, UK; [‡]Department of Obstetrics and Gynecology, Pisa University Hospital, Pisa, Italy; [§]Jones Institute, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA; ^{||}Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia; [¶]Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; ^{***}UF de Gynécologie, Université Paris Descartes, AP-HP, Hôtel-Dieu, Paris, France; ^{††}Departments of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA; ^{‡‡}Associate Dean for Clinical and Translational Research and Professor of Family Medicine-Las Vegas, University of Nevada School of Medicine, Las Vegas, NV, USA; ^{****}Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA; ^{†††}Unité de Gynécologie Médicale, Hôtel Dieu, Paris, France; ^{‡‡‡}Heart of England NHS Foundation Trust, Solihull Hospital, Birmingham, UK

© 2013 International Menopause Society

IMS (2010 y 2013)

Objectius:

Restaurar fisiologia.

Alleugerir simptoms.

Tractament més efectiu si és des de l'inici.

Tractament de forma continuada.

Tractaments estrogènics tòpics són absorbits sistèmicament en funció de la dosis i la formulació.

Hidratants i lubricants opcionals.

Ospemifè com a novetat per a casos moderats-severs.

CONCLUSIONS

- Noves teràpies obren un nou horitzó per a usuàries no candidates a tractament hormonal del SGM.

- Act

- ga

- El

- va

- « Falten estudis a llarg termini i estudis randomitzats per a valorar durabilitat del tractament, efectes a llarg plaç (positius o negatius) en el cas del làser

- « Falta determinar el nombre de tractaments i l'interval entre els mateixos

- « Més especificacions de les indicacions i aplicacions específiques .

- « Cost elevat

- Pocs efectes secundaris i de poca severitat

- 2 Canvis clínics similars als produïts amb teràpia estrogènica local

- 2 Millora de la clínica de IUE si s'associa a l'AVV (làser)



Sociedad Española de
Ginecología Estética
Regenerativa Funcional
SEGERF

MOLTES GRÀCIES

raquelcamcab@gmail.com

ginecologiaintima@gmail.com